Nancy-Université
Université Henri Poincaré

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

➢ Contact SCD Nancy 1 : theses.sciences@scd.uhp-nancy.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

NANCY UNIVERSITE – FACULTE DE MEDECINE
Ecole doctorale Biologie Santé Environnement

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE NANCY-UNIVERSITE
Spécialité NEUROSCIENCES

Présentée et soutenue publiquement
Le 19 Novembre 2007

par

Laurent KOESSLER

Titre de la Thèse :

MISE AU POINT ET DEFINITION DU POSITIONNEMENT DE NOUVEAUX CAPTEURS EEG COMPATIBLES ET REPERABLES EN IRM : APPLICATION A LA LOCALISATION DE SOURCE

Directeur de Thèse : **Pr. Hervé VESPIGNANI**
Co-Directeur de Thèse : **Pr. Marc BRAUN**

COMPOSITION DU JURY :

Pr. Jean GOTMAN	Rapporteur
Pr. Patrick CHAUVEL	Rapporteur
Pr. Bernard BIOULAC	Examinateur
Pr. Simon THORNTON	Examinateur
Pr. Hervé VESPIGNANI	Directeur scientifique
Pr. Marc BRAUN	Directeur scientifique
Dr. Louis MAILLARD	Membre invité
Mr. Yvon VINCENT	Membre invité

MISE AU POINT ET DEFINITION DU POSITIONNEMENT DE NOUVEAUX CAPTEURS EEG COMPATIBLES ET REPERABLES EN IRM : APPLICATION A LA LOCALISATION DE SOURCE

Remerciements

A M. le Professeur Jean GOTMAN pour m'avoir fait le très grand honneur de présider cette Thèse et d'avoir rapporté ce travail. Je vous remercie d'avoir fait un si long déplacement pour ce travail de Doctorat.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.

A M. le Professeur Patrick CHAUVEL pour avoir accepté de rapporter mon travail et de participer à mon jury. C'est un très grand honneur pour moi d'être jugé par vous étant donné l'excellence de votre travail. Je profite aussi de cette occasion pour vous remercier de m'accueillir en post-doctorat dans votre unité de recherche.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.

A M. le Professeur Bernard BIOULAC pour m'avoir fait le très grand honneur de participer à mon jury. Soyez assuré de ma haute considération et de mon profond respect.

A M. le Professeur Simon THORNTON pour avoir très gentiment accepté de prendre part à mon jury. Je vous remercie aussi de m'avoir confié une partie de vos enseignements, c'est un très grand honneur pour moi d'enseigner à vos côtés.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma haute considération et de ma profonde estime.

A M. le Professeur Hervé VESPIGNANI pour m'avoir encadré lors de ce doctorat. Je tiens à vous remercier d'autant plus vivement que votre soutien n'est pas récent puisque vous m'accueillez dans votre Service depuis 2002. Ce doctorat n'aurait pu se faire sans votre encadrement et sans votre investissement. Votre soutien a toujours été sans faille et vous avez toujours trouvé une solution à mes problèmes. Il est difficile pour moi de trouver des mots pour vous remercier. C'est un très grand honneur pour moi d'être votre élève. J'espère sincérement pouvoir continuer à travailler à vos côtés.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de ma haute considération.

A M. le Professeur Marc BRAUN pour m'avoir encadré lors de ce Doctorat. Sans vous, je n'aurais pas pu intégrer le laboratoire de recherche IADI. Votre soutien a été constant du début à la fin de ma Thèse. Je vous remercie pour votre écoute, vos conseils et les responsabilités que vous m'avez laissées lors des examens d'IRMf. Grâce à l'excellence de vos connaissances, je me suis familiarisé avec l'anatomie et le fonctionnement cérébral.
La rigueur de votre travail a été un exemple pour moi.
Veuillez trouver ici l'expression de ma haute considération et de mon profond respect.

A M. Yvon VINCENT pour m'avoir accueilli dans votre entreprise pendant ces trois années.
Je vous remercie d'avoir financé mon projet et de m'avoir accordé votre soutien pour la valorisation industrielle du capteur EEG-IRM. Ma présence à vos côtés m'a apporté une vision nouvelle du monde de l'industrie et j'ai pu acquérir grâce à vous une culture industrielle que je n'avais pas avant ce Doctorat.
Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma profonde gratitude.

A M. le Professeur Jacques FELBLINGER pour m'avoir accueilli dans ton Unité de Recherche. J'ai particulièrement apprécié la qualité de nos relations et la franchise que tu as eue en toutes circonstances avec moi. Mon expérience au sein de ton laboratoire a été très enrichissante. Reçois ici un modeste témoignage de ma haute considération.

A M. le Docteur Louis MAILLARD pour m'avoir encadré depuis mes débuts au laboratoire d'explorations fonctionnelles neurologiques. En effet, je tiens à te remercier pour tous ces projets que tu m'as confiés depuis 2002. Merci pour ta disponibilité, tes conseils et ta bonne humeur au quotidien. Ce fut un réel plaisir de travailler en ta compagnie et j'espère que l'avenir nous rapprochera à nouveau. La réussite de ce Doctorat est en grande partie liée à toi.

A M. le Docteur Jean Pierre VIGNAL pour m'avoir aidé et guidé dans mes travaux. Je vous remercie pour la qualité des discussions que nous avons eues et pour vos conseils très précieux. Ce fut pour moi un réel plaisir et un grand honneur de travailler à vos côtés et d'avoir appris la neurophysiologie à vos côtés.

A M. le Docteur Adnane BENHADID pour avoir participé très activement à ce Doctorat. Merci à toi Adnane pour m'avoir autant aidé. Travailler avec toi fut un réel plaisir et j'ai beaucoup appris à tes côtés. Reçois ici le témoignage de ma profonde estime et toute mon amitié. Bonne chance pour ta future carrière…

A M. Rémi BOMBARDE pour m'avoir permis de développer de nouveaux capteurs. Tes conseils et ton expérience en Recherche & Développement ont été très utiles pour moi. Merci de m'avoir donné de ton temps et pour ton amitié. Reçois la mienne en retour.

Aux technicien(ne)s EEG, je pense notamment à Françoise, Cathy, Nadine, Andrée, Marie-France, Cécile, Pascal et les autres qui m'ont aidé depuis le début de mes recherches. Sans vous ce travail n'aurait pas pu aboutir car votre expérience et vos connaissances pratiques ont largement contribué au bon déroulement de mes protocoles. Merci de vous être levé(e)s si tôt le matin pour m'aider à mettre en place les capteurs et pour votre bonne humeur au quotidien.

Aux manipulateurs et manipulatrices en électroradiologie (Sandrine, Anna, Sergio, Bertrand, Lionel, Emilie, Marie-Jo, Philippe, Lorène, Claudine et les autres) qui m'ont aidé lors de mes protocoles cliniques et de recherche. Votre bonne humeur a souvent été un moteur pour mes travaux. Merci de m'avoir accompagné et aidé lors des vacations de recherche qui furent quelques fois fastidieuses et tardives.

A mes collègues et amis du laboratoire IADI en ayant une pensée particulière à Romain qui a accepté de participer à mes études, à Freddy qui a initié l'algorithme de détection, à Damien qui m'a aidé pour les aspects informatiques et à Yannick pour l'installation de SPM2 et Archimed.

A tous mes ami(e)s, Christelle, Florent (mon grand frère), Olivier, Ludo, Alex, Micka et Fred (mon binôme) qui ont tous très gentiment accepté de participer à mon protocole de recherche. Sans vous je n'aurais pas pu obtenir de tels résultats. Votre bonne humeur ces jours là m'ont fait chaud au cœur. Encore merci à tous…

A mes stagiaires, je pense notamment à Saïd et François. Merci pour votre aide précieuse qui a fait que mes travaux ont pu avancer à ce rythme. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous et j'ai beaucoup appris à votre contact. Recevez ici ma reconnaissance.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à mon travail et qui peuplent ma pensée.

A mon père

Chapitre I. Introduction 18

1.1 Neurophysiologie 19

1.1.1 Activité électrique cérébrale
1.1.2 Activité hémodynamique cérébrale

1.2 Localisation de source 21

1.2.1 La modélisation dipolaire
1.2.2 La modélisation des milieux de propagation
1.2.3 Problèmes direct et inverse

1.3 Le repérage spatial des capteurs EEG 25
« *Spatial localization of EEG electrodes. Koessler L, Maillard L, Benhadid A, Vignal J.P, Braun M, Vespignani H. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2007; 37:97-192* »
1.3.1 Les mesures manuelles
1.3.2 La numérisation électromagnétique
1.3.3 La numérisation ultrasonore
1.3.4 La photogrammétrie
1.3.5 Le repérage spatial grâce à l'IRM

1.4 Précisions des différentes modalités de repérage spatial 32

1.4.1 Comparaison entre les méthodes manuelles et la numérisation électromagnétique
1.4.2 Comparaison entre les coordonnées du système 10/20, de la méthode IRM et de la numérisation électromagnétique
1.4.3 Comparaison entre la méthode de repérage utilisant l'IRM et la numérisation électromagnétique
1.4.4 Comparaison entre la numérisation électromagnétique et la photogrammétrie

1.5 Synthèse 34

Chapitre II. Positionnement du problème 35

2.1 Environnement IRM 35

2.1.1 Le champ magnétique statique (B_0)
2.1.2 Le champ magnétique des ondes radiofréquences (B_1)

2.2 Ferromagnétisme des matériaux en IRM 37

2.3 Détection et repérage spatial en IRM 37

2.4 Influence du repérage spatial des capteurs sur la localisation de source 39

2.5 Influence du nombre de capteurs sur la localisation de source 40

2.6 Influence de la conductivité des milieux de propagation sur la localisation de source 42

2.7 Synthèse 43

Chapitre III. Matériels et Méthodes 45

3.1 Le capteur EEG – IRM 45

3.1.1 La compatibilité en IRM
3.1.2 La détection en IRM
3.1.2.1 Les gels de conduction
3.1.2.2 Les marqueurs externes
3.1.3 Le prototype

3.2 L'algorithme de détection et de labellisation automatique (Automatic Localization and labelling of EEG Sensors, ALLES) 51

3.2.1 Le pré-traitement
3.2.2 La détection automatique
3.2.3 La labellisation automatique

3.3 L'examen d'EEG Haute Résolution 55

3.3.1 Le positionnement des capteurs
3.3.2 L'enregistrement EEG HR et Potentiels évoqués
3.3.3 La sélection des événements électrophysiologiques
3.3.4 L'enregistrement IRM haute définition
3.3.5 Le repérage spatial des capteurs
3.3.5.1 La numérisation électromagnétique
3.3.5.2 Le repérage grâce à l'IRM
3.3.6 La modélisation des milieux de propagation de l'activité électrique
3.3.7 Le recalage anatomo-fonctionnel
3.3.8 La modélisation des générateurs cérébraux

3.4 L'examen d'IRM Fonctionnelle (IRMf) 63

3.4.1 Les aspects technologiques
3.4.2 Les aspects méthodologiques
3.4.2.1 Le format des images
3.4.2.2 Les pré-traitements des images
3.4.2.3 L'analyse statistique des données

3.5 Etude sur fantôme IRM 71

3.6 Etude chez l'Homme 74

3.6.1 Etude chez des patients épileptiques
3.6.2 Etude chez des sujets sains volontaires

3.7 Compatibilité des capteurs EEG en IRMf : étude du cortex sensitif primaire 77

3.8 Etude des générateurs de pointes intercritiques chez des patients présentant une épilepsie partielle postérieure 78

3.9 Projection neuroanatomique des capteurs EEG en IRM 80

3.9.1 L'algorithme
3.9.2 La labellisation neuroanatomique

Chapitre IV. Résultats 83

4.1 Compatibilité et visibilité des capteurs EEG en IRM 83

4.1.1 Compatibilité en IRM
4.1.2 Visibilité en IRM
4.1.2.1 Les gels de conduction
4.1.2.2 Les marqueurs IRM
4.1.3 Valorisation industrielle
4.1.3.1 Enveloppe Soleau
4.1.3.2 Brevet d'invention français

4.2 Détection et labellisation avec la méthode ALLES 90

4.2.1 La détection
4.2.2 Le maillage convexe
4.2.3 La projection plane
4.2.4 La labellisation
4.2.5 La projection corticale

4.3 Reproductibilité, Précision et Performance de la méthode ALLES 93
« Automatic Localization and Labeling of EEG Sensors (ALLES) in MRI volume. Koessler L, Benhadid A, Maillard L, , Vignal J.P, Felblinger J., Vespignani H, Braun M . Neuroimage »

4.3.1 Résultats sur fantôme
4.3.1.1 Reproductibilité
4.3.1.2 Précision
4.3.2 Résultats chez l'Homme
4.3.2.1 Reproductibilité
4.3.2.2 Précision
4.3.2.3 Performance

4.4 Influence de la méthode ALLES sur la localisation de source 98

4.4.1 Etude des paroxysmes intercritiques
4.4.2 Etude des potentiels évoqués

4.5 Localisation neuroanatomique des potentiels évoqués visuels et somesthésiques chez les sujets sains volontaires 100

4.6 Compatibilité des capteurs EEG en IRMf : étude du cortex sensitif primaire 113

4.7 Localisation neuroanatomique des pointes intercritiques chez des patients présentant une épilepsie partielle postérieure 117

4.8 Projection neuroanatomique des capteurs EEG en IRM 118

4.8.1 Localisation anatomique
4.8.2 Variabilité anatomique

Chapitre V. Discussion 136

Chapitre VI. Conclusion 151

Références 154

Annexes 163

Liste des Figures & Tableaux

- Figure 1 : Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain (d'après Schwartzkroin, 1987).
- Figure 2 : Mesure de l'activité hémodynamique
- Figure 3 : Contraste en IRMf selon l'oxygénation sanguine cérébrale
- Figure 4 : Relation entre modèle dipolaire et structure corticale
- Figure 5 : Champ électrique créé par un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) au niveau des dendrites apicales d'une cellule pyramidale corticale
- Figure 6 : Méthode manuelle de repérage spatial d'un capteur de surface
- Figure 7 : Représentation de la position géométrique des électrodes selon le système 10/10
- Figure 8 : Représentation des cinq plans imaginaires utilisés dans les mesures manuelles
- Figure 9 : Dispositif de numérisation électromagnétique (Polhemus, Fastrack)
- Figure 10 : Dispositif de numérisation ultrasonore (Elpos, Zebris)
- Figure 11 : Positionnement des 11 appareils de photographie numérique sur le dôme du système de photogrammétrie
- Figure 12 : Méthode de repérage spatial des capteurs EEG grâce à la photogrammétrie
- Figure 13 : Marqueur IRM et électrode EEG de surface
- Figure 14 : Détection d'une lésion selon le contraste d'une image
- Figure 15 : Décomposition des signaux enregistrés par un même voxel d'une image
- Figure 16 : Erreurs de localisation et d'orientation dipolaire dues à des erreurs de repérage des capteurs respectivement de gauche à droite de 2°, 5° et 10°
- Figure 17 : Effet du nombre d'électrodes sur les erreurs de localisation dipolaire avec différents algorithmes de résolution du problème inverse
- Figure 18 : Cartographie cérébrale obtenue à partir de différentes configurations spatiales d'électrodes
- Figure 19 : Bille de gadolinium dans son support plastique (BrainLab, Feldkirchen, Allemagne)
- Figure 20 : Marqueur anatomique multi-modalitaire (IZI Medical Products Corporation, Baltimore, Etats-Unis)
- Figure 21 : Configuration spatiale des marqueurs IRM (disques rouges) dont on connaît précisément 10 mesures de distances et 5 valeurs d'angles

- Figure 22 : Photographie d'une électrode cupule *Capsulex* utilisée pour la conception du prototype
- Figure 23 : Vue d'ensemble du prototype et de son câble de connexion le reliant au système d'acquisition EEG
- Figure 24 : Histogramme de niveaux du gris du volume IRM avec calcul automatique du seuil grâce au calcul de la courbe adaptative
- Figure 25 : Exemple de maillage convexe 2D comprenant l'ensemble des points de cet espace géométrique
- Figure 26 : Exemple illustrant la méthode de calcul de la normale en un point d'intersection du maillage 3D
- Figure 27 : Exemple d'une partie du cuir chevelu d'un sujet où on peut distinguer le maillage convexe passant par le centre des marqueurs IRM (points noirs)
- Figure 28 : Projection plane du système international 10/10
- Figure 29 : Exemple de paroxysmes intercritiques où toutes les voies EEG ont été superposées
- Figure 30 : IRM anatomique haute définition selon les trois plans de coupe frontal, transverse et sagittal
- Figure 31 : Dispositif de numérisation électromagnétique Fastrack (Polhemus, Colchester, Etats-unis)
- Figure 32 : Repérage manuel d'un capteur EEG à l'aide du logiciel ASA
- Figure 33 : Délimitation par seuillage des différents tissus constitutifs du milieu de propagation des courants électroneurophysiologiques
- Figure 34 : Exemples de recalage anatomo-fonctionnel en coupe sagittale
- Figure 35 : Représentation du système anatomique qui définit les axes x, y et z pour la localisation de source
- Figure 36 : Exemple d'une coupe frontale avec utilisation de l'algorithme MUSIC
- Figure 37 : Schéma synoptique global résumant l'installation technique que nous avons mise en place au CHU de Nancy
- Figure 38 : Phase de pré-traitement des données d'IRM fonctionnelle avec le logiciel MRIcro
- Figure 39 : Schéma présentant le décours temporel d'une acquisition d'images fonctionnelles
- Figure 40 : Graphiques de réalignement obtenus avec SPM2
- Figure 41 : Carte d'activation obtenue au terme du traitement des données d'IRMf

- Figure 42 : Décours temporel du signal d'un voxel appartenant à une zone activée
- Figure 43 : Vue de dessus et de face du fantôme de tête IRM avec les 64 prototypes de capteurs EEG-IRM
- Figure 44 : Illustration de la méthode de calcul de la reproductibilité avec trois capteurs *A*, *B* et *C*
- Figure 45 : Illustration montrant les mesures de distances que nous avons choisies entre les couples de capteurs
- Figure 46 : Coupe frontale réalisée au niveau du cortex somato-sensoriel, au travers du gyrus post-central dans un seul hémisphère
- Figure 47 : Représentation en coupe sagittale (à gauche) et frontale (à droite) du référentiel de Talairach défini par 8 repères anatomiques
- Figure 48 : Illustration de la méthode de recherche de la structure anatomique sous-jacente à un capteur de surface
- Figure 49 : Représentation tridimensionnelle (logiciel ASA) de l'espace de Talairach défini chez un sujet en IRM
- Figure 50 : Coupes axiales identiques en Echo de gradient et en Echo Planar Imaging centrées sur la cupule d'une électrode EEG en Ag/AgCl
- Figure 51 : Coupes axiales identiques en Echo de gradient et en Echo Planar Imaging centrées sur le connecteur d'une électrode cupule EEG en Ag/AgCl
- Figure 52 : Coupes frontales en Echo de gradient T1 des différents gels de conduction placés dans des tubes à essai en fonction de repères paramagnétiques IRM
- Figure 53 : Coupe frontale en Echo de gradient T1 des différents gels de conduction placés à l'intérieur de cupules EEG en Ag/AgCl
- Figure 54 : Coupes sagittales en Echo de Gradient avec Inversion-Récupération montrant les hypersignaux obtenus avec des billes de gadolinium et des marqueurs multi-modalitaires
- Figure 55 : Résultats du seuillage des images IRM obtenues avec des billes de gadolinium et des marqueurs multi-modalitaires
- Figure 56 : Illustration du système d'acquisition et de positionnement de capteurs EEG décrit dans le brevet de Manoli et al.
- Figure 57 : Illustration de l'interface de l'algorithme montrant trois coupes frontales d'avant en arrière de la tête d'un sujet en Echo de Gradient (T1)

- Figure 58 : Vue de dessus et de droite du maillage convexe obtenu à partir de l'IRM d'un sujet
- Figure 59 : Vue de dessus de la projection plane des capteurs
- Figure 60 : Reconstruction spatiale des 64 capteurs détectés et labellisés automatiquement grâce à notre algorithme
- Figure 61 : Illustrations de la projection corticale des capteurs EEG selon une vue de dessus et latérale
- Figure 62 : Courbes de corrélation entre les distances mesurées au pied à coulisse (PAC) et celles calculées avec la numérisation électromagnétique et la méthode ALLES
- Figure 63 : Signaux EEG (P100) en réponse à la stimulation de l'œil droit
- Figure 64 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation de l'œil droit
- Figure 65 : Localisation dipolaire de l'onde P100 obtenue après stimulation de l'œil droit
- Figure 66 : Localisation MUSIC de l'onde P100 obtenue après stimulation de l'œil droit
- Figure 67 : Signaux EEG (P100) en réponse à la stimulation de l'œil gauche
- Figure 68 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation de l'œil gauche
- Figure 69 : Localisation dipolaire de l'onde P100 obtenue après stimulation de l'œil gauche
- Figure 70 : Localisation MUSIC de l'onde P100 obtenue après stimulation de l'œil gauche
- Figure 71 : Signaux EEG (N20) en réponse à la stimulation du médian droit
- Figure 72 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation du médian droit
- Figure 73 : Localisation dipolaire de l'onde N20 obtenue après stimulation du médian droit
- Figure 74 : Localisation MUSIC de l'onde N20 obtenue après stimulation du médian droit
- Figure 75 : Signaux EEG (N20) en réponse à la stimulation du médian gauche
- Figure 76 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation du médian gauche
- Figure 77 : Localisation dipolaire de l'onde N20 obtenue après stimulation du médian gauche
- Figure 78 : Localisation MUSIC de l'onde N20 obtenue après stimulation du médian gauche
- Figure 79 : Signaux EEG (P40, N50, P60) en réponse à la stimulation du tibial droit
- Figure 80 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation du tibial droit
- Figure 81 : Localisation dipolaire de l'onde P40 obtenue après stimulation du tibial droit

Figure 82 : Localisation MUSIC de l'onde P40 obtenue après stimulation du tibial droit

- Figure 83 : Signaux EEG (P40, N50, P60) en réponse à la stimulation du tibial gauche
- Figure 84 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation du tibial gauche
- Figure 85 : Localisation dipolaire de l'onde P40 obtenue après stimulation du tibial gauche
- Figure 86 : Localisation MUSIC de l'onde P40 obtenue après stimulation du tibial gauche
- Figure 87 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian droit avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 1
- Figure 88 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian gauche avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 1
- Figure 89 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian droit avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 2
- Figure 90 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian gauche avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 2

- Figure 91 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian droit avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 3
- Figure 92 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian gauche avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 3
- Figure 93 : Localisation anatomique des générateurs du nerf tibial droit avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 4
- Figure 94 : Illustration montrant le mode de classement des capteurs pour la localisation anatomique
- Figure 95 : Vue de dessus et de profil d'un prototype de cupule EEG permettant d'améliorer la compatibilité ferromagnétique du micro-connecteur
- Figure 96 : Influence de l'emplacement de la coupe sur le repérage IRM
- Figure 97 : Nouveau prototype où le marqueur IRM est enfermé dans un support en silicone
- Figure 98 : Carte cytoarchitectonique des aires corticales de Brodmann
- Figure 99 : Distribution des champs électriques en fonction de l'orientation des couches corticales activées

99 Figures

- Tableau 1 : Contexte clinique pour chaque patient présentant une épilepsie partielle postérieure

- Tableau 2 : Détection et repérage bidimensionnel des marqueurs IRM

- Tableau 3 : Comparaison entre les distances et angles physiques mesurés et les mêmes paramètres calculés à partir des coordonnées x-y des marqueurs IRM.

- Tableau 4 : Erreurs de reproductibilité intra- et inter-observateurs du repérage IRM et de la numérisation électromagnétique sur fantôme de tête.

- Tableau 5 : Distances physiques mesurées au pied à coulisse (PAC) et distances moyennes calculées à partir de la numérisation électromagnétique, du repérage manuel en IRM et de la méthode ALLES sur fantôme de tête.

- Tableau 6 : Etude statistique comparative de la précision sur un fantôme de tête.

- Tableau 7 : Reproductibilités inter- et intra-observateurs du système de numérisation électromagnétique chez 10 patients épileptiques.

- Tableau 8 : Précisions obtenues en moyenne par chacune des techniques de repérage que nous avons testées à savoir la numérisation électromagnétique (Fastrack) et la méthode ALLES en comparaison avec les mesures faîtes au pied à coulisse.

- Tableau 9 : Influence de la méthode ALLES sur la localisation des générateurs de paroxysmes intercritiques en comparaison avec la méthode de numérisation électromagnétique

- Tableau 10 : Influence de la méthode ALLES sur la localisation des générateurs de potentiels évoqués en comparaison avec la méthode de numérisation électromagnétique

- Tableaux 11 : Les localisations anatomiques présentées sont celles qui ont été retrouvées majoritairement dans la population. Les pourcentages signifient le taux de représentativité de ces structures au sein de la population.

- Tableau 12 : Localisations spatiales et anatomiques des générateurs de PES en IRMf et avec la localisation de source.

- Tableau 13 : Coordonnées moyennes dans l'espace de Talairach, gyri et aires de Brodmann (AB) des capteurs EEG de surface selon le système international 10/10.

- Tableau 14 : Variations de localisation anatomique de chacun des capteurs par rapport aux aires de Brodmann.

- Tableau 15 : Synthèse des résultats obtenus après analyse de signaux de PEV (N75, P100, N145) (d'après Di Russo et al., 2005).

15 Tableaux

Abréviations utilisées :

AB : aire de Brodmann
ALLES : automatic localization and labeling of EEG sensors
AMS : aire motrice supplémentaire
ASA : advanced Source Analysis
BOLD : Blood Oxygen Level-Dependent
EEG : électroencéphalographie
EEG HR : électroencéphalographie haute résolution
EPI : echo planar imaging
EPIC : événement paroxystique intercritique
FOV : field of view (Champ de vue)
GOF : Goodness of fit
Hb : désoxyhémoglobine
HbO2 : oxyhémoglobine
ICC : intra-class correlation
INPI : institut national de la propriété industrielle
IRM : imagerie par résonance magnétique
IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MI : membre(s) inférieur(s)
MS : membre(s) supérieur(s)
MUSIC : multiple signal classification
PAC : pied à coulisse
PES : potentiels évoqués somesthésiques
PEV : potentiels évoqués visuels
PostC : post-central
PPSE : potentiel post-synaptique excitateur
PPSI : potentiel post-synaptique inhibiteur
PreC : pré-central
SEEG : stéréoelectroencéphalographie
SPGR : spoiled gradient echo
SPM : statistical parametric mapping
TE : temps d'écho
TEMP : tomographie d'émission mono-photonique
TEP : tomographie par émission de positons
TR : temps de répétition
TTL : transistor-transistor logic
VGA : video graphics array
ZI : zone irritative

Chapitre I. Introduction

La compréhension du fonctionnement cérébral est l'un des domaines de recherche les plus vastes et les plus remarquables. Actuellement, encore de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques sont méconnus. L'épilepsie, maladie neurologique très fréquente, est un exemple de pathologie où il reste encore beaucoup de progrès à réaliser le domaine de la recherche pharmaceutique et médicale. Cette affection dont l'incidence globale est de 17,3 10^5 hab. an à 136 10^5 hab. an (Jallon et al., 2003 ; Sander et al., 1996) et dont la prévalence est de 6 à 8 ‰ est caractérisée par un dysfonctionnement fonctionnel de cellules cérébrales. L'enregistrement de l'activité électrique cérébrale, encore appelé électroencéphalographie (EEG), permet d'enregistrer les modifications électrophysiologiques liées à cette pathologie. L'EEG, technique développée depuis 1929, présente le grand intérêt d'explorer en temps réel la dynamique des activités cérébrales grâce à son excellente résolution temporelle. Cependant, cet examen utilisé en routine clinique présente une faible résolution spatiale qui est de l'ordre sublobaire. Cet inconvénient méthodologique est lié au faible nombre d'électrodes de surface positionnées sur le cuir chevelu et à l'interprétation planaire (2d) des tracés EEG obtenus. Il faut savoir que l'investigation de l'épilepsie s'est d'abord faîte grâce à l'enregistrement intra-crânien de l'activité électrique cérébrale via les techniques d'électrocorticographie (ECoG) dans les années 1930 puis de la stéréoélectroencéphalographie (SEEG) dans les années 1950.
Grâce aux progrès technologiques, cet examen de surface non invasif, a bénéficié de développements qui permettent une analyse des signaux de plus en plus fine d'une part du point de vue spatial avec le développement de la cartographie cérébrale et d'autre part du point de vue temporel avec l'augmentation des fréquences d'échantillonnage du signal EEG. Néanmoins, ces progrès n'offrent toujours pas la possibilité en routine clinique de donner une interprétation volumique des informations électroencéphalographiques de surface.
Actuellement, le seul traitement curatif de l'épilepsie consiste en la résection chirurgicale de la zone responsable des crises d'épilepsie. Pour obtenir une localisation précise de cette zone, il est nécessaire dans des cas très particuliers (exemple : bilans pré-chirurgicaux) d'implanter des électrodes en profondeur pour enregistrer l'activité des générateurs électrophysiologiques intra-cérébraux. Cet examen clinique invasif, encore appelé stéréoélectroencéphalographie (SEEG), permet de localiser très précisément l'origine du foyer épileptogène impliqué dans les crises d'épilepsie à condition d'avoir au préalable déterminé des cibles anatomiques d'implantation d'électrodes profondes (Talairach et al, 1974). La définition topographique de ces cibles est actuellement faite à partir des données EEG de surface, de l'analyse sémiologique des crises électro-cliniques, des examens d'imagerie anatomique (IRM) et fonctionnelle (TEMP, TEP,…) et du bilan neuropsychologique.
Dans les années 1975 (Henderson et al., 1975) est alors apparue une nouvelle méthode de recherche appelée localisation de source qui permet, en utilisant de modèles mathématiques et biophysiques, de localiser de façon anatomique les générateurs d'une activité électrique enregistrée en surface. Cette méthode consiste à superposer (recaler) les informations anatomiques et fonctionnelles données respectivement par l'IRM et l'EEG afin d'obtenir une excellente résolution spatiale et temporelle. Cette technique non invasive appelée EEG Haute Résolution (HR), encore en plein essor actuellement, n'est que très peu utilisée en routine clinique du fait du temps considérable lié à la méthodologie de traitement des données et du fait de toutes les difficultés techniques inhérentes à cet examen (repérage spatial des capteurs, pose des électrodes, …). Afin de participer à la mise en routine clinique de l'EEG Haute Résolution, nous avons décidé de porter notre intérêt sur la phase de repérage spatial des capteurs EEG de surface. En effet, cette étape indispensable pour la localisation des générateurs intra-cérébraux présente de nombreux inconvénients techniques et méthodologiques que nous nous proposons de résoudre.

Ce travail de Doctorat consistera donc à mettre en place une nouvelle méthode automatisée de repérage spatial des capteurs EEG de surface grâce à l'imagerie par résonance magnétique.

1.1 Neurophysiologie

1.1.1 Activité électrique cérébrale

Il existe au niveau cérébral deux grands types de cellules : les neurones et les cellules gliales. Les cellules gliales, bien que dix fois plus nombreuses que les neurones (dont le chiffre est estimé à 100 milliards plus ou moins quelques millions), ne présentent pas le même intérêt que les neurones. En effet, les neurones contribuent très fortement aux circuits électroneurophysiologiques qui sous-tendent les fonctions cérébrales. C'est pourquoi, les principales cellules à l'origine des signaux EEG sont les neurones situés au niveau du cortex cérébral (Bishop, 1949). Ces cellules excitables et amitotiques permettent la transmission de l'influx électromagnétique (potentiels d'action) le long de leurs axones et la réception de nombreux potentiels post-synaptiques (excitateurs et inhibiteurs) au niveau de leurs arborescences dendritiques. L'ensemble de ces processus est permis grâce à la présence d'une différence de potentiel membranaire de l'ordre de 50 à 80 mV entre le milieu intra- et extra-cellulaire. Cette différence de potentiel est due à des processus actifs (exemple : pompe Na^+/K^+) qui engendrent un gradient de concentration ionique entre les ions sodium et potassium présents de part et d'autre de la membrane. Si cet équilibre électrochimique est rompu par la modification des concentrations ioniques intra- et extra-membranaires alors le potentiel de membrane varie. A titre d'exemple, dans le cas d'un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE), ceci se traduit de façon simplifiée, par une ouverture des canaux ioniques (Na^+ puis K^+) au niveau de la membrane. Ces déplacements d'ions chargés entre les milieux vont alors générer des courants dits primaires qui sont à l'origine des signaux électriques (mais aussi magnétiques) recueillis à la surface du cuir chevelu. La sommation de ces courants primaires va engendrer un potentiel électrophysiologique suffisamment ample pour être recueilli en surface. En effet, les potentiels post-synaptiques grâce à leur persistance dans le temps (de 10 à 30 ms) sont plus facilement additionnables que les potentiels d'action qui présentent une durée brève (de l'ordre d'1 ms) (Elul, 1972 ; Gloor, 1985). La présence de courants primaires au niveau de l'espace péri-membranaire provoque simultanément la circulation de courants dans l'espace extra-cellulaire et dans les milieux de propagation avoisinants. Ces seconds courants appelés courants volumiques ou secondaires vont traverser différents tissus résistifs (cerveau, liquide céphalo-rachidien, crâne, peau) ce qui va donner naissance à des différences de potentiels (Loi d'Ohm). L'EEG grâce au positionnement d'électrodes de surface permet l'enregistrement de ces courants volumiques (Garnero et al, 1998).

Dans le cas de l'épilepsie, les neurones présentent un dysfonctionnement cérébral à l'origine de courants électriques anormaux. Deux facteurs caractérisent les neurones épileptiques : l'*hyperexcitabilité*, définie comme la tendance d'un neurone à générer des activités répétées en réponse à une seule stimulation ne provoquant habituellement qu'un seul potentiel d'action (Figure 1) et l'*hypersynchronie*, définie comme la propriété d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains de potentiels. Ces perturbations électrophysiologiques élémentaires sont dues à des altérations de la balance excitation/inhibition. L'expression la plus élémentaire de la décharge électrique sur l'EEG de surface est la pointe. Celle-ci résulte d'une somme de dépolarisations neuronales qui génèrent des bouffées de potentiels d'action encore appelés *burts*.

Ces phénomènes paroxystiques de début et de fin brutaux sont caractéristiques de l'épilepsie et leur localisation spatiale est primordiale dans la prise en charge chirurgicale des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. La pointe est une onde très aiguë, transitoire, distincte de l'activité de fond par son amplitude (10 à 15 fois l'activité de fond) et d'une durée brève de 20 à 70 ms (d'après Vespignani, John Libbey, 2003).

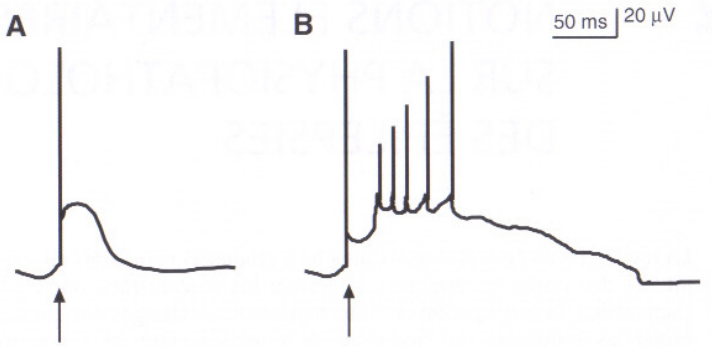


Figure 1 : Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain (d'après Schwartzkroin, 1987).
En A, neurone avec potentiel d'action unique. En B, neurone hyperexcitable « épileptique » : la stimulation entraîne une bouffée de potentiels d'action répétitifs.

1.1.2 Activité hémodynamique cérébrale

Lors de l'activation d'un réseau cortical, plus ou moins complexe selon la tâche effectuée, on observe une augmentation de la consommation en Oxygène et en Adénosine Tri-Phosphate (ATP) issu de la dégradation du glucose lors du cycle de Krebs. Ces modifications du métabolisme cérébral sont permises grâce à l'augmentation relative et locale du débit sanguin cérébral. Ces modifications vasculaires ont fait l'objet de nombreuses études dont les premiers travaux sont l'œuvre d'Angelo Mosso qui imagina un système ingénieux pour mettre en évidence les variations d'afflux sanguins lors d'une tâche cognitive (Figure 2)

Figure 2 : Mesure de l'activité hémodynamique.
Système astucieux développé par Angelo Mosso à la fin du XIXème siècle pour mettre en évidence l'afflux sanguin au niveau cérébral lors de l'exécution d'une tâche cognitive. Le sujet est allongé sur le dos sur une table en équilibre autour de son centre de gravité ce qui provoque lors de tout changement de masse une inclinaison de la table.

Lors d'une activation cérébrale, on observe alors localement une différence de concentration en oxygène du sang. Le ratio entre oxyhémoglobine (HbO_2) et désoxyhémoglobine (Hb) est donc modifié en fonction de l'activité neuronale.

Actuellement, il est possible de mesurer, grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la susceptibilité magnétique du sang qui dépend de son degré d'oxygénation. En effet, la désoxyhémoglobine (Hb) présente des propriétés paramagnétiques (électrons non appariés) qui perturbent localement le champ magnétique (Figure 3). La conséquence immédiate de cette inhomogénéité de champ magnétique est une diminution du temps de relaxation transversale (T2*) et donc une chute de l'intensité du signal des voxels. Le contraste des images IRM est donc influencé par la déformation des lignes de champ magnétique lors de la présence ou non de désoxyhémoglobine ce qui caractérise par conséquent l'activité métabolique neuronale.

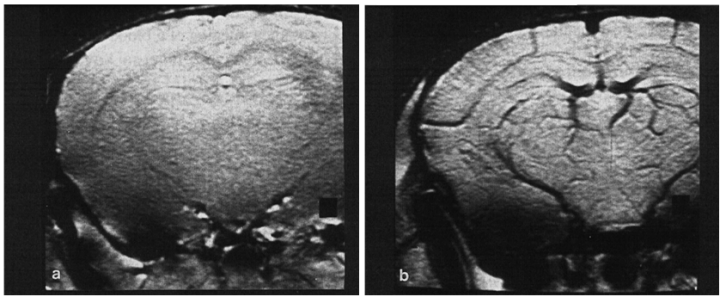


Figure 3 : Contraste en IRMf selon l'oxygénation sanguine cérébrale.
Coupes frontales d'un cerveau de souris en IRM 8,4 Tesla.
Sur l'image de gauche (a) le sang a été complètement oxygéné (HbO_2) ce qui se traduit sur l'image par une homogénéité de contraste au niveau de l'anatomie cérébrale.
Sur l'image de droite (b), la respiration s'est faite dans des conditions normales (donc par la présence de Hb et de HbO_2) ce qui se traduit par un contraste plus élevé de l'image
(d'après Ogawa et al., 1990).

Ainsi, le contraste obtenu en IRMf décrit également sous l'acronyme BOLD (*Blood Oxygen Level-Dependent*) représenterait la signature des conséquences électriques et hémodynamiques de l'activité du cerveau. Ce signal BOLD évoluera donc au cours du temps en fonction de la localisation spatiale des régions cérébrales impliquées par la stimulation et de la demande métabolique en relation avec les conditions d'oxygénation, de flux et de volumes sanguins cérébraux.
Puisque l'IRMf est une technique indirecte de mesure de l'activité métabolique et que la réponse hémodynamique est difficilement quantifiable, il est nécessaire d'avoir un signal de référence (ligne de base ou contrôle) pour valider statistiquement les variations de signaux induits par une stimulation. Enfin, il a été montré que le signal BOLD pouvait être correlé aux décharges neuronales (Heeger et al., 2002) mais aussi aux potentiels de champs locaux (Logothetis et al., 2004) qui sont aussi à l'origine des signaux EEG.

1.2 Localisation de source

Afin de localiser les générateurs de l'activité électrique de surface, des modèles biophysiques ont été élaborés à l'aide des connaissances anatomo-fonctionnelles cérébrales. La première modélisation consiste à caractériser les générateurs corticaux c'est-à-dire modéliser mathématiquement la source des événements électriques recueillis en surface grâce aux capteurs de surface. La seconde modélisation concerne les milieux de propagation qui contribuent à l'émergence des signaux mais aussi qui les contraignent du fait de leur résistivité.

1.2.1 La modélisation dipolaire

Comme nous l'avons vu précédemment les signaux EEG trouvent leur origine au niveau des potentiels post-synaptiques des neurones pyramidaux. Lorsqu'un potentiel post-synaptique excitateur est présent au niveau des dendrites apicales, leurs membranes se dépolarisent. Le milieu extra-cellulaire environnant les dendrites devient alors chargé négativement (entrée des ions Na^+ dans la membrane) alors que le milieu extra-cellulaire au niveau du soma devient chargé positivement (sortie des ions Na^+ de la membrane). Cette différence de potentiel crée alors un courant qui se propage entre la source (zone péri-somatique) et le puits (arborescence dendritique) (Gloor, 1985 ; Creutzfled & Houchin, 1974). Au niveau d'un même neurone, il y aura alors en présence de deux pôles électriques de signes opposés qui peuvent être modélisés comme un dipôle électrique unitaire. Un ensemble de cellules pyramidales synchronisées et orientées parallèlement en colonne corticale pourra donc être modélisé par un dipôle équivalent de courant. Selon l'arrangement spatial des colonnes neuronales, ce dipôle équivalent présentera des orientations différentes qui feront donc varier les différences de potentiels enregistrées entre les couples d'électrodes. Si le dipôle est orienté perpendiculairement à la surface, on parle de dipôle radial alors que s'il est orienté parallèlement, on parle de dipôle tangentiel (Figure 4).

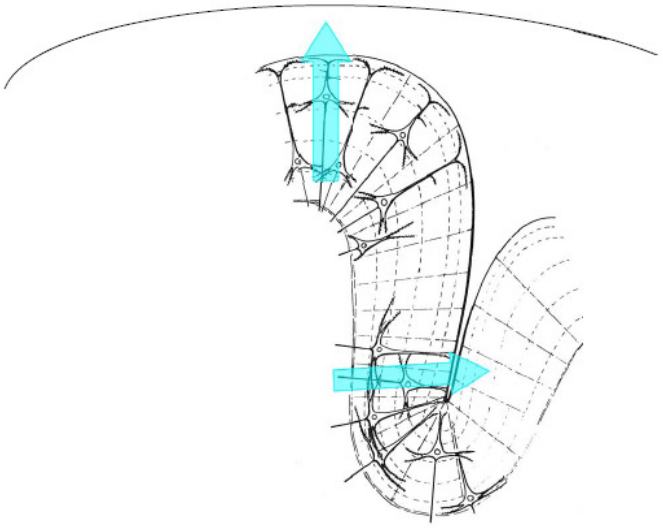


Figure 4 : Relation entre modèle dipolaire et structure corticale.
On distingue grossièrement deux types de dipôles de courant : les dipôles radiaux qui correspondent à l'activation des sommets des gyri corticaux et les dipôles tangentiels qui correspondent à l'activation des sillons corticaux.

Le potentiel recueilli en surface dépend nettement plus de l'orientation du dipôle par rapport aux capteurs que de la distance séparant le générateur des capteurs. En effet, les capteurs positionnés dans l'axe source-puits capteront un potentiel plus important que ceux positionnés à la perpendiculaire de cet axe et donc proches des lignes d'iso-potentialités (Figure 5).

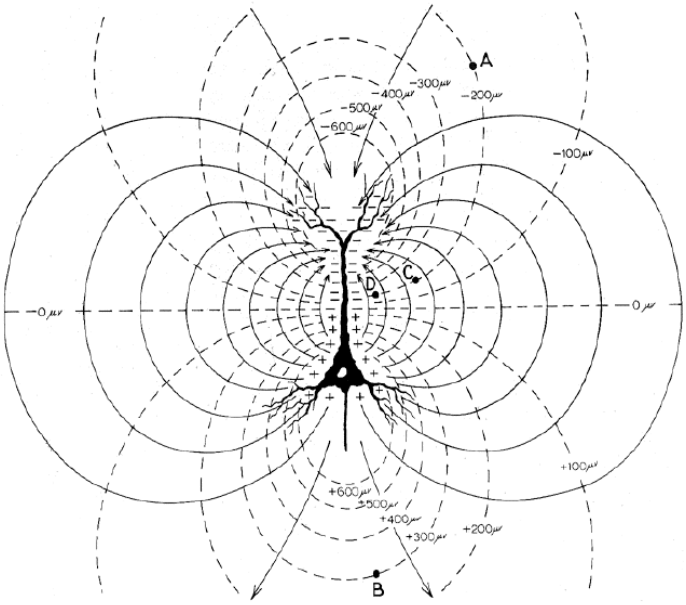


Figure 5 : Champ électrique créé par un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) au niveau des dendrites apicales d'une cellule pyramidale corticale. Ce PPSE engendre une dépolarisation membranaire des dendrites apicales constituant de ce fait un puits de courant alors que le soma et les dendrites basales constituent une source de courant. Des lignes de champs électriques sont alors créées dans le milieu extracellulaire (lignes pleines fléchées) ainsi que des lignes d'iso-potentialités (lignes pointillées). Le potentiel mesuré entre les points C et D proches de la cellule est quasi-nul car sur la même ligne d'iso-potentialité alors que le potentiel mesuré entre les points A et B situés dans l'axe source-puits présente une amplitude de 500 μV. (Figure extraite de Gloor, 1985).

Les courants émis par une seule cellule ne sont pas enregistrables en surface, il faut donc la synchronisation d'un grand nombre de cellules corticales pour qu'émerge une activité enregistrable par les électrodes de scalp utilisées en EEG de surface. Ce nombre est évalué entre 10^7 et 10^9 neurones (Nunez, 1981). La modélisation dipolaire est donc caractérisée par six paramètres dont trois correspondent à la localisation spatiale du générateur (x, y, z), un à l'amplitude et deux à l'orientation.

1.2.2 La modélisation des milieux de propagation

A l'origine, la modélisation des milieux de propagation s'est faite avec un modèle sphérique constitué de sphères concentriques représentant respectivement le scalp, la boîte crânienne et le cerveau. Une quatrième sphère étant quelques fois ajoutée pour la prise en compte du liquide céphalo-rachidien (Lopes da Silva & Van Rotterdam, 1993). Classiquement, les sphères avaient des rayons respectifs de 90, 83 et 70 mm. Des valeurs standard de conductivités sont attribuées à chacun de ces volumes concentriques (Geddes & Baker, 1967) : 0,33 Siemens/mètre pour le cerveau et le scalp et 0,0042 Siemens/mètre pour l'os.

Dans le cas où le liquide céphalo-rachidien est représenté, sa valeur est de 1 Siemens/mètre. Il faut noter que ces valeurs sont considérées à tort homogènes. En effet, le crâne présente une conductivité anisotrope qui varie selon son épaisseur mais aussi en fonction de la direction des courants électriques qui le traversent. A titre d'exemple, le crâne à une conductivité 3 à 10 fois plus faible pour les sources radiales que pour les sources tangentielles à la surface osseuse. La conductivité cérébrale est, elle aussi, anisotrope avec une conduction préferentielle dans la direction parallèle aux fibres que dans une direction perpendiculaire (Nicholson, 1965 ; Wolters et al., 2006).
Ces anisotropies ne sont pas encore suffisamment prises en compte car la mesure de conductivité in-vivo chez l'Homme n'a pas été encore suffisamment étudiée (Goncalves et al, 2000 et 2003).
A partir des années 1980, des modèles dits réalistes ont vu le jour grâce aux développements informatiques (Meijs et al, 1988 ; Hämäläinen & Sarvas, 1989). En effet, à partir d'examens d'imagerie anatomique, il est possible d'extraire les contours géométriques des différents tissus constituant la tête et de les modéliser de manière individuelle. Cette segmentation liée à des opérations de morphologie mathématique (ouverture, fermeture, dilation, érosion) offre la possibilité de personnaliser le modèle en tenant compte des caractéristiques géométriques de la tête du sujet considéré. Trois approches ont été décrites pour définir le modèle réaliste :

- la modélisation par éléments frontières (Bondary Element Method, BEM) (Meijs, 1987 ; Hämäläinen & Sarvas 1989).
- la modélisation par différences finies (Finite Difference Method ou FDM) (Hedou, 1997),
- la modélisation par éléments finis (Finite Element Method ou FEM) (Yan, 1991).

La modélisation par éléments frontières consiste à décrire, grâce à un maillage de surface, les frontières entre les ensembles de conductivité considérés comme homogènes, par exemple la frontière entre le cerveau et l'os, la frontière entre l'os et le scalp et la frontière entre le scalp et l'air. On affecte ensuite à chaque milieu une conductivité. Ce modèle permet la prise en compte des formes non sphériques du cerveau et des variations locales importantes de géométrie des massifs osseux. Les modélisations par différences finies ou par éléments finis utilisent un maillage 3D où chaque noeud peut être affecté d'une conductivité particulière. Cette approche permet la description la plus réaliste de toutes les propriétés géométriques et de conductivités de la tête. Il a été démontré que ces modèles apportent un surcroît de précision non négligeable, particulièrement pour l'EEG de surface.

1.2.3 Problèmes direct et inverse

La localisation anatomique des générateurs de l'activité électrique recueillie en surface nécessite comme nous venons de le voir la modélisation des générateurs et des milieux de propagation. Le problème direct consiste à caractériser les potentiels électriques recueillis en surface qui ont été engendrés par une configuration de sources connues dans un modèle de propagation donné. Wilson et Bayley ont démontré à partir des travaux d'Helmholtz (1853) que dans un milieu sphérique de conductivité homogène, le problème direct présente une solution unique (Wilson et Bayley, 1950). Le problème inverse se définit par opposition au problème direct de la manière suivante : étant donné les activités électriques recueillies en surface d'un volume conducteur, quelles sont les caractéristiques des sources susceptibles de les avoir générées ?
Fondamentalement ce problème est mal posé dans le sens où pour un champ électromagnétique donné, il existe une infinité de configurations spatiales et temporelles de sources reproduisant les mesures.

Il est donc nécessaire d'introduire au travers des modélisations utilisées dans le problème direct et dans les approches utilisées pour résoudre le problème inverse un certain nombre de contraintes permettant l'obtention d'une solution unique rendant compte des données réelles avec une bonne fidélité.
Les approches utilisées pour résoudre le problème inverse sont soit non-linéaires, soit linéaires. Dans les deux cas, elles cherchent à minimiser la différence au sens des moindres carrés entre le champ électromagnétique mesuré et le champ électromagnétique calculé à partir des modèles de sources et de milieux.
De façon itérative, l'algorithme va alors déterminer la meilleure position du dipôle équivalent pour rendre compte de l'activité effectivement enregistrée en surface.
Les méthodes non linéaires s'appuient généralement sur la modélisation dipolaire et plus précisément sur le « moving dipole » qui consiste à calculer pour chaque latence, la position et l'orientation des sources. De ce fait, on observe un déplacement du ou des dipôles équivalents au cours du temps. La qualité des résultats est généralement estimée par les valeurs de corrélation et d'ajustement des moindres carrés (« Goodness Of Fit », GoF) entre le champ reconstruit avec les sources localisées et les mesures réelles. Le paramètre de « goodness of fit » est défini de la façon suivante :

$$GoF = \left[1 - \sum_{i=1}^{N_c} \left(\frac{S^i_{comp} - S^i_{obs}}{S^i_{obs}} \right)^2 \right]$$

où S^i_{comp} est le champ électromagnétique calculé à partir de la position et de l'orientation des sources et S^i_{obs} le champ électromagnétique mesuré sur les *Nc* capteurs.

D'autres méthodes ont été développées afin de ne pas modéliser la source par un seul générateur mais au contraire de permettre une estimation de multiples dipôles comme MUSIC (Multiple Signal Classification ; Mosher et al, 1992). Cette méthode consiste à positionner un ensemble de dipôles sur l'ensemble du volume cortical de façon équidistante. Grâce à une analyse en composante principale du signal, cette méthode présente une cartographie représentant la contribution de chacun des dipôles élémentaires.

1.3 Le repérage spatial des capteurs EEG
Spatial localization of EEG electrodes.
Koessler L, Maillard L, Benhadid A, Vignal JP, Braun M, Vespignani H.
Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2007; 37:97-102. (Annexe 1)

Cette étape, qui fait l'objet de ce travail de Thèse, représente une étape à part entière dans la méthode de localisation de source. En effet, pour visualiser la position du générateur intra-cérébral, il est nécessaire de réaliser le recalage de l'information anatomique (IRM) avec l'information fonctionnelle (EEG). Cette étape de superposition des données nécessite le repérage spatial des capteurs EEG.

Trois méthodes principales de localisation spatiale des électrodes EEG ont été développées depuis une quinzaine d'années. La technique la plus ancienne est le repérage manuel (De Munck et al., 1991 ; Le et al., 1998) alors que la numérisation électromagnétique est la méthode la plus courante (Gevins et al., 1990 ; Wang et al., 1994 ; Le et al., 1998 ; Khosla et al., 1999). Enfin, d'autres auteurs (Lagerlund et al., 1993 ; Yoo et al., 1997 ; Brinkmann et al., 1998 ; Sijbers et al., 2000) ont utilisé l'imagerie par résonance magnétique pour effectuer le repérage spatial.

Dans un premier temps, nous ferons un état de l'art de ces différentes méthodes et dans un second temps, nous verrons les résultats obtenus avec ces différentes techniques en montrant quelles sont leurs précisions de repérage.

1.3.1 Les mesures manuelles

Plusieurs méthodes de mesures manuelles ont été décrites dans la littérature pour effectuer le repérage spatial des électrodes EEG positionnées sur le scalp des patients.

La première méthode a été décrite par De Munck et al., en 1991.
Cette méthode est appelée « mesure directe » car elle consiste à mesurer la position de chaque électrode à l'aide d'un pied à coulisse par rapport à des repères anatomiques (Inion, pré-auriculaire droit et gauche). Les mesures de distances obtenues permettent ainsi d'obtenir les coordonnées cartésiennes de chacune des électrodes par rapport à ce repère anatomique couramment utilisé pour la localisation de source (Figure 6).

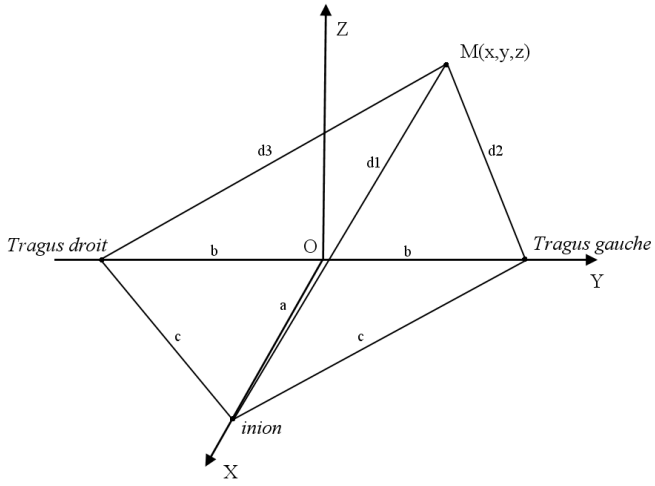


Figure 6 : Méthode manuelle de repérage spatial d'un capteur de surface.
Le repérage manuel de l'électrode M s'effectue en considérant les mesures de distances anatomiques 2b et c (Figure adaptée de De Munck et al, 1991).

Les différentes distances d1, d2 et d3 mesurées répondent au système d'équations suivant :

$$\begin{aligned} d1 &= \sqrt{\left((x-a)^2 + y^2 + z^2 \right)} \\ d2 &= \sqrt{\left(x^2 + (y-b)^2 + z^2 \right)} \\ d3 &= \sqrt{\left(x^2 + (y+b)^2 + z^2 \right)} \end{aligned} \quad \Longrightarrow \quad \begin{cases} x = \left(2a^2 - 2b^2 - 2d_1^{\,2} + d_2^{\,2} + d_3^{\,2} \right) \div 4a \\ y = \left(d_3^{\,2} - d_2^{\,2} \right) \div 4b \\ z = \pm\sqrt{\left(d_2^{\,2} - x^2 - (y-b)^2 \right)} \end{cases}$$

Les avantages de cette méthode sont qu'elle ne nécessite que très peu de matériels et donc elle est peu coûteuse. De plus, elle permet d'obtenir la position d'électrodes situées en dehors du système international 10/20 (Jasper, 1958).
Cependant, la mesure directe de chaque électrode est longue car il faut noter que pour repérer une électrode, 3 mesures sont indispensables. Si on veut réaliser des enregistrements EEG avec 64 électrodes, il faudra donc effectuer 192 mesures ! Ce grand nombre de mesures augmente fortement la probabilité de faire des erreurs notamment manuelles avec l'utilisation du pied à coulisse. Cliniquement, cette méthode est donc difficilement envisageable.

La seconde méthode a été décrite par Le et al., en 1998. Elle consiste à mesurer les distances inter-électrodes à l'aide d'un pied à coulisse. Du fait du positionnement géométrique (système 10/20) des électrodes sur le scalp, il est possible de trouver mathématiquement les coordonnées de chacune des électrodes en mesurant les distances inter-électrodes (Figure 7).

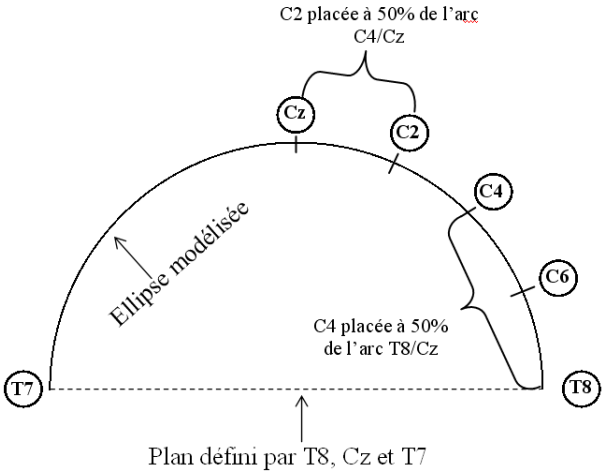


Figure 7. Représentation de la position géométrique des électrodes selon le système 10/10. (Figure adaptée de Le et al., 1998). Par la mesure des distances inter-électrodes et la connaissance du positionnement géométrique des capteurs, chaque électrode peut être localisée spatialement.

L'auteur définit alors 5 plans imaginaires dont 2 plans axiaux (T7-F7-FPz-F8-T8 ; T7-P7-Oz-P8-T8) et 3 plans frontaux (F7-Fz-F8 ; T7-Cz-T8 ; P7-Pz-P8) (Figure 8).

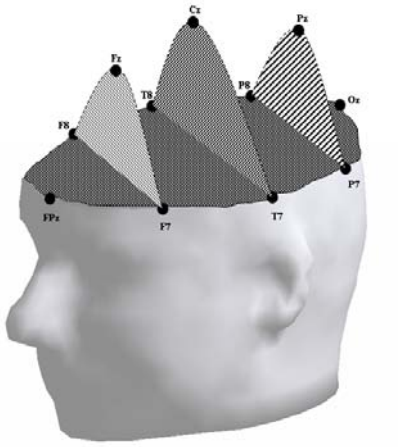


Figure 8 : Représentation des cinq plans imaginaires utilisés dans les mesures manuelles. Ces plans sont définis par : (1) F7-Fz-F8, (2) T7-F7-FPz-F8-T8, (3) T7-Cz-T8, (4) T7-P7-Oz-P8-T8, (5) P7-Pz-P8. (Figure adaptée de Le et al., 1998).

L'avantage de cette méthode, par rapport à la précédente, est qu'elle réduit le nombre de mesures indispensables. En effet, pour obtenir les coordonnées de 64 électrodes, il faut réaliser 14 mesures de distances inter-électrodes et 9 mesures supplémentaires entre les électrodes de référence (Fpz-T7-T8) et les points anatomiques (Nasion, Pré-auriculaire droit et gauche). Cependant même s'il y a moins de mesures à réaliser, la méthode reste fastidieuse de part les nombreux calculs à effectuer pour obtenir les coordonnées de chaque capteur EEG. De plus, cette méthode n'est pas adaptée à l'utilisation d'électrodes placées hors du système 10/20.

1.3.2 La numérisation électromagnétique

Ce système est très couramment utilisé pour le repérage des électrodes EEG (Gevins et al., 1990 ; Wang et al., 1994 ; Le et al., 1998 ; Khosla et al., 1999).
Le système Polhemus (Fastrack®) est un système de repérage tridimensionnel qui utilise des ondes électromagnétiques. En effet, le système est composé d'un émetteur d'ondes, de trois récepteurs placés sur le cuir chevelu du patient et d'un stylet magnétique qui indique la position de l'électrode à numériser (Figure 9).
Le principe est le suivant : l'électrode est repérée grâce à la pointe du stylet magnétique. Les coordonnées de l'électrode sont repérées par rapport aux trois récepteurs embraqués sur la tête du patient et envoyées au système d'acquisition qui stocke les données. Grâce à ce système de localisation par triangulation, n'importe quelle position peut être repérée. Les récepteurs étant attachés sur le pourtour de la tête, le système s'affranchit donc des erreurs de localisation dues aux mouvements de la tête pendant l'acquisition.

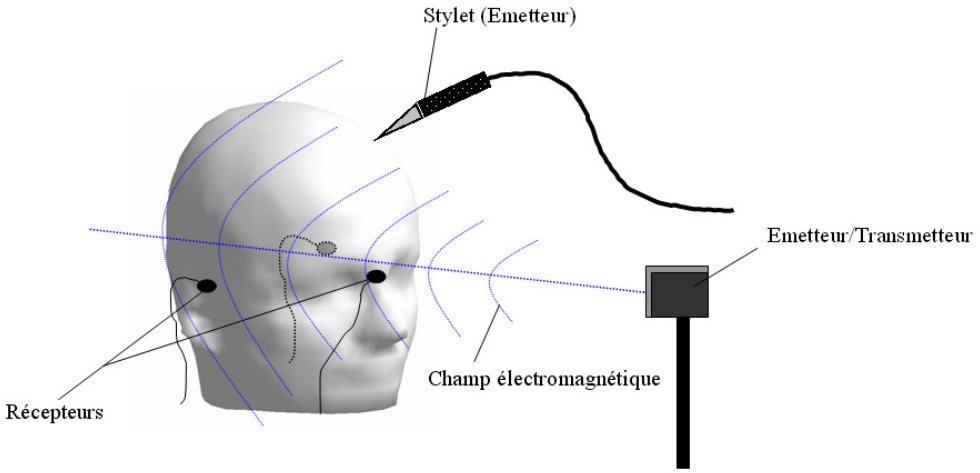


Figure 9 : Dispositif de numérisation électromagnétique (Polhemus, Fastrack).

Les avantages d'un tel système sont qu'il est très précis et que le temps d'acquisition de l'ensemble des électrodes est court (quelques minutes).
Cependant, les coordonnées des électrodes étant repérées par rapport à des récepteurs placés sur le scalp, il est indispensable de numériser aussi les repères anatomiques (Nasion, Pre-auriculaire droit et gauche). De ce fait, une transformation mathématique des coordonnées spatiales devra être effectuée afin d'obtenir les coordonnées des électrodes dans le système anatomique. Ce type de transformation mathématique est réalisé par des logiciels (Neuroscan ®, EEtrak®) mais des erreurs peuvent être induites lors de cette transformation.
Du point de vue pratique, cette méthode est relativement délicate car il faut que la tête du patient soit très proche de l'émetteur (moins de 60 cm) sinon des erreurs importantes peuvent se produire (Brinkmann et al., 1998). Des précautions particulières sont aussi nécessaires à prendre lors du repérage spatial notamment dans l'inclinaison du stylet par rapport à l'électrode numérisée. L'utilisation et la précision de ce système sont donc très opérateurs dépendants. Enfin, il faut noter que ce dispositif est très sensible à l'environnement extérieur (objets métalliques, montre, ordinateur, température, …etc.), ce qui engendre beaucoup d'erreurs de localisation. Enfin, le coût d'un tel système est relativement élevé.

1.3.3 La numérisation ultrasonore.

L'utilisation d'instruments ultrasonores (Zebris, Tuebingen, Germany) permet d'estimer les coordonnées spatiales des électrodes EEG (Steddin et al., 1995) en mesurant le temps écoulé entre l'impulsion ultrasonore envoyée par un stylet et l'arrivée du son au niveau d'un microphone (Figure 10). Cette méthode est très sensible à l'environnement. En effet, les variations de température et d'humidité influencent la vitesse du son dans l'air ambiant. De plus, à l'image de la numérisation électromagnétique, chaque électrode doit être numérisée individuellement ce qui nécessite du temps, à la fois pour l'opérateur et le sujet considéré.

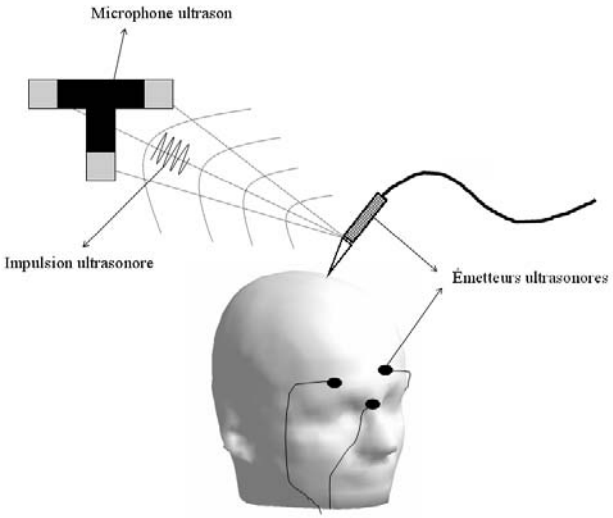


Figure 10 : Dispositif de numérisation ultrasonore (Elpos, Zebris).
Des ondes ultrasonores sont envoyées grâce à un stylet positionné sur le capteur EEG de surface jusqu'à un récepteur. Par calcul du temps écoulé et la connaissance de la vitesse du son, il est possible d'estimer la localisation spatiale des électrodes EEG.

1.3.4 La photogrammétrie

La photogrammétrie est développée par la société Electrical Geodesics Inc (Eugene, USA). La méthode de repérage spatial consiste à positionner le sujet avec un bonnet EEG (Geodesic Sensor Net) au centre d'un dôme sur lequel sont positionnés 11 appareils de photographie numérique (Figure 11). Après vérification du bon positionnement du sujet dans le dôme, une photographie numérique est prise simultanément par les 11 appareils.

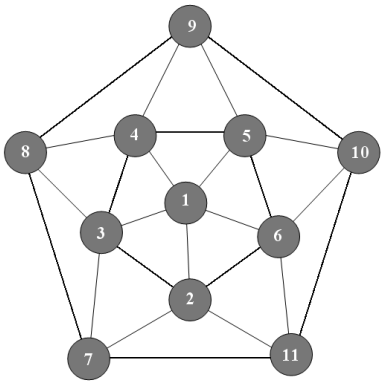


Figure 11 : Positionnement des 11 appareils de photographie numérique sur le dôme du système de photogrammétrie. Chaque appareil prendra un cliché numérique de la tête du sujet munie de ces capteurs selon un angle pré-déterminé.

Le repérage spatial grâce au système de photogrammétrie nécessite que chacun des capteurs soit visible par au moins deux appareils numériques. L'opérateur doit ensuite repérer manuellement les capteurs sur les images enregistrées afin que le logiciel puisse analyser la position et le label par comparaison avec l'arrangement spatial des capteurs sur le bonnet utilisé. Par triangulation, le logiciel est alors capable de reconstruire un modèle 3D de la disposition des capteurs sur la tête du sujet (Figure 12, adaptée de Russel et al 2005).

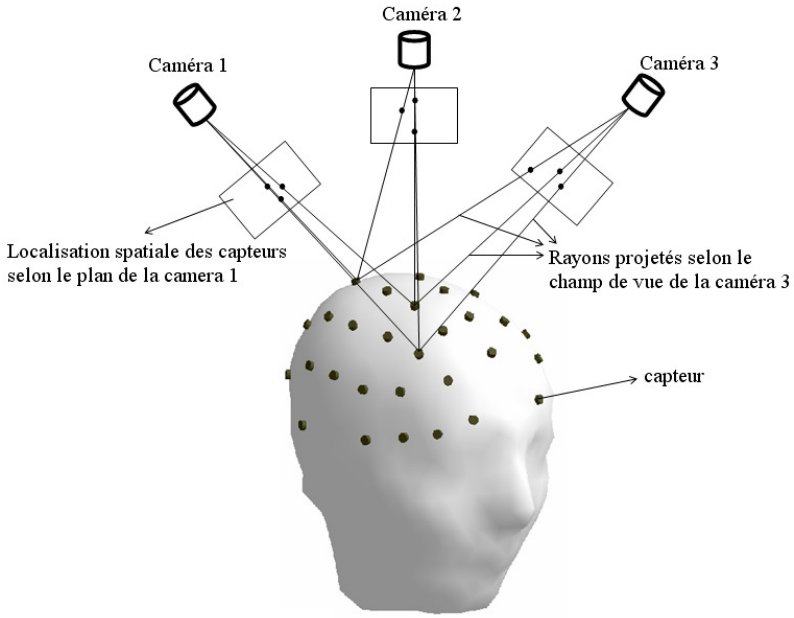


Figure 12 : Méthode de repérage spatial des capteurs EEG grâce à la photogrammétrie.
Chacun des capteurs est localisé grâce au champ de vue de plusieurs caméras.
A titre d'exemple, 3 caméras sont ici représentées sur les onze existantes.

L'avantage d'une telle méthode est la liberté totale de mouvement de la tête du patient et son immobilisation restreinte pour la localisation spatiale de l'intégralité des capteurs. La durée d'acquisition est très courte et donc offre un meilleur confort pour le sujet. Par contre, à l'image des systèmes de numérisation, la photogrammétrie nécessite un investissement matériel conséquent. De plus, ce système ne peut fonctionner qu'avec l'utilisation du bonnet adapté Geodesic Sensor Nets (Electrical Geodesics Inc, Eugene, Etats-Unis). Il est aussi très important de noter que le repérage s'effectue semi-manuellement (l'opérateur positionne des marqueurs sur les images) et donc peut s'avérer fastidieux et entaché d'erreurs humaines de repérage.

1.3.5 Le repérage spatial grâce à l'IRM

Plusieurs équipes ont utilisé cette méthode pour déterminer les coordonnées spatiales des électrodes EEG (Lagerlund et al., 1993 ; Yoo et al., 1997 ; Brinkmann et al., 1998 ; Sijbers et al., 2000). Différents dispositifs ont cependant été choisis pour visualiser la position des électrodes sur le scalp. Yoo et al., en 1997 ont conçu un système de capsules en plastique rempli de gadolinium (Magnevist, Berlex Laboratories Inc. Wayne, Etats-Unis) fixées sur les électrodes EEG (Figure 13). Il faut préciser que les capteurs EEG utilisés sont compatibles à l'IRM (Astro-Med, Grass Telefactor®, Etats-Unis). La taille de ces capsules est de 15 à 20 mm de hauteur pour 12 mm de diamètre.

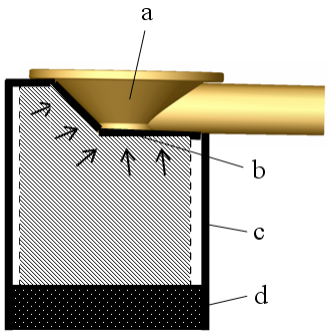


Figure 13 : Marqueur IRM et électrode EEG de surface.
Ce dispositif est constitué : (a) capsule en acrylique, (b) bouchon en caoutchouc permettant le remplissage de la capsule avec un produit de contraste, (c) zone de contact pour l'ajustement de l'électrode, (d) vue de côté d'une électrode cupule EEG.
(Figure adaptée de Yoo et al., 1997)

D'autres équipes ont utilisé d'autres substances paramagnétiques telles que la vaseline ou la vitamine A et E (Lagerlund et al., 1993 ; Brinkmann et al., 1998 ; Khosla et al., 1999 ; Sijbers et al., 2000). Il faut noter que l'utilisation de marqueurs IRM pour localiser la position des électrodes EEG n'a jamais été utilisée avec un grand nombre d'électrodes (généralement inférieure à une dizaine). Une fois l'ensemble des marqueurs positionnés, une séquence IRM 3D T1 est généralement réalisée. Les signaux émis par les marqueurs externes permettent un repérage aisé et ne perturbent pas la qualité de la segmentation des images IRM qui est réalisée ultérieurement pour la modélisation de la tête du patient (Yoo et al., 1997). La localisation des marqueurs est ensuite réalisée grâce à des opérations de morphologie mathématique (seuillage, ouverture, fermeture) afin de localiser la position précise de chaque marqueur sur le scalp (Yoo et al., 1997 ; Sijbers et al., 2000).

Les avantages de cette méthode sont d'une part qu'elle nécessite peu de matériels additionnels et donc qu'elle est peu onéreuse et d'autre part, grâce à cette méthode, il est possible d'obtenir directement les coordonnées des électrodes dans le système anatomique de l'individu (pas de transformation mathématique). Cette technique de repérage permet aussi d'effectuer le repérage d'électrodes qui ne respectent pas le système international 10/20.
Ainsi, un seul examen IRM est nécessaire pour repérer la position spatiale des électrodes EEG de surface et pour obtenir l'imagerie 3D anatomique du patient nécessaire la modélisation de la tête. L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'elle impose de programmer l'examen IRM juste après l'enregistrement EEG. Il faut noter enfin que les marqueurs utilisés ne sont pas réellement adaptés à l'utilisation en routine clinique. Il serait donc nécessaire d'envisager des marqueurs spécifiques d'électrodes EEG comme l'a évoqué Yoo et al, en 1997.

1.4 Précision des différentes modalités de repérage spatial

1.4.1 Comparaison entre les méthodes manuelles et la numérisation électromagnétique

Ces études ont été réalisées en 1998 par deux équipes de recherche différentes (Le J et al., 1998 ; Brinkmann B et al., 1998). Les résultats publiés montrent les résultats suivants :

- il existe entre la mesure manuelle à l'aide d'un pied à coulisse et la numérisation électromagnétique une erreur moyenne de repérage de 0,39 ± 0,01 mm pour un même manipulateur (erreur intra-individuelle) et de 0,43 ± 0,04 mm pour différents manipulateurs (erreur inter-individuelle) (Brinkmann B et al., 1998).
  Cette étude a été effectuée à l'aide de 21 électrodes sur un fantôme de tête.

- il existe entre la mesure manuelle et la numérisation électromagnétique une erreur moyenne de 3,6 ± 0,5 mm chez le même manipulateur pour 64 capteurs EEG chez 11 sujets (Le J et al., 1998).

- la durée du repérage est respectivement de 5,66 min pour la méthode de repérage manuel (mesure des distances inter-électrodes) et de 7,95 min pour la numérisation électromagnétique (Le J et al., 1998).

Il faut noter que ces résultats sont difficilement comparables dans le sens où une étude travaille avec un fantôme et l'autre avec plusieurs témoins.

1.4.2 Comparaison entre les coordonnées du système 10/20, de la méthode IRM et de la numérisation électromagnétique

Quelques études ont été réalisées afin de déterminer et de comparer la précision de chacune des méthodes évoquées précédemment. La méthode généralement utilisée consiste à comparer les coordonnées des électrodes obtenues avec différentes modalités (IRM et Polhemus) avec les coordonnées obtenues théoriquement par le système internationale 10/20 [10].

Un modèle sphérique de tête et une trentaine de capteurs ont permis d'obtenir les résultats suivants :

- les coordonnées sphériques des électrodes repérées grâce à l'imagerie par résonance magnétique, chez différents sujets (nbre : 10), varient de 17,7 ± 4,8° pour θ (azimut) et de 18,8° ± 5,5° pour φ (latitude) par rapport aux coordonnées sphériques du système international 10/20 (Lagerlund T et al., 1993).

- les coordonnées sphériques des électrodes repérées grâce à la numérisation électromagnétique, chez 10 sujets sains, varient de 4,1 ± 3,6° pour θ et de 4,5 ± 3,7° pour φ par rapport aux coordonnées sphériques du système international 10/20 (Khosla D et al., 1999).

Les variations observées peuvent être engendrées en partie par le modèle de tête sphérique qui n'est pas conforme avec la géométrie exacte d'une tête. Il existe uniquement une bonne corrélation avec ce modèle pour les électrodes situées au niveau frontal et temporal.

1.4.3 Comparaison entre la méthode de repérage utilisant l'IRM et la numérisation électromagnétique

Cette étude a été effectuée à l'aide de 21 électrodes sur un modèle réaliste de tête. Pour comparer ces deux méthodes, l'équipe de Brinkmann et al., en 1998 a estimé la distance moyenne Euclidienne entre le centre des marqueurs IRM et la position numérisée.
Les résultats obtenus montre une distance moyenne de 2,21 ± 0,97 mm. Ensuite, l'auteur a comparé les distances mesurées grâce à l'IRM et grâce à la numérisation. Le résultat obtenu donne une erreur moyenne sur les distances inter-électrodes de 0,90 ± 0,67 mm.

1.4.4 Comparaison entre la numérisation électromagnétique et la photogrammétrie

Pour comparer ces deux méthodes (Russel et al., 2004), 37 positions ont été marquées grâce à un système de pointage de Laser sur une boule bowling dont les dimensions sont calibrées (Ø : 10,91 cm, Columbia 300 White Dot). Trois points additionnels ont été placés pour définir le référentiel géométrique du repérage spatial. Les coordonnées cartésiennes calculées pour le positionnement de ces points ont alors été choisies comme référence. Chaque ensemble de coordonnées a alors été comparé aux coordonnées de référence. L'erreur moyenne (moyenne ± écart type) de repérage spatial des capteurs a été alors estimée à 1,27 ± 0,08 mm avec la photogrammétrie et à 1,02 ± 0,04 mm avec la numérisation électromagnétique. Aucune différence significative n'est observée entre ces deux méthodes, $F(1.70) = 3,02$. Une deuxième étude s'est ensuite portée sur les performances de la photogrammétrie chez quatre témoins. Un casque de 128 électrodes (GSN 200, Electrical Geodesics Inc., Eugene, OR) a alors été placé sur la tête des quatre sujets puis ils ont été photographiés à l'aide du système GPS (Geodesic Photogrammetry System). Les électrodes sont ensuite classées selon 3 catégories :

- Détectées si elles sont visibles par au moins deux appareils de photographie numérique et que leurs coordonnées cartésiennes sont comprises dans un rayon de 1,5 cm par rapport aux coordonnées standard modalisées.
- Non détectées si elles sont détectées par un seul appareil de photographie numérique et que leurs coordonnées cartésiennes sont comprises dans un rayon de 10 cm par rapport aux coordonnées standard modalisées.
- Non classées lorsque les électrodes n'entrent dans aucune des deux classes décrites précédemment.

Les résultats obtenus ont été les suivants (d'après Russel et al., 2004):

Sujet	Détectées	Non détectées	Non classées
1	89	8	32
2	107	11	11
3	93	19	17
4	93	8	28

En moyenne, la photogrammétrie détecte et labellise correctement d'emblée 74,6 % des électrodes de surface. L'utilisateur doit ensuite intervenir pour repérer et identifier le rester des capteurs.

1.5 Synthèse

Suite à notre étude bibliographique, deux constats majeurs nous ont frappé.
Le premier concerne les difficultés technologiques et méthodologiques actuelles liées au repérage spatial des capteurs EEG. En effet, les dispositifs mis sur le marché à ce jour sont complexes et parfois non adaptés à une utilisation en routine clinique. Ceci constitue un frein technologique pour l'utilisateur et une perte de temps très importante dans la méthode de localisation de source.
Le deuxième constat est que toutes les méthodes et les matériels utilisés pour le repérage des capteurs sont dépendants de l'utilisateur et donc sujets à des erreurs de reproductibilité et de précision. L'expérience pratique de l'opérateur avec ces systèmes est donc un facteur non négligeable qui peut influencer le repérage spatial des capteurs et donc la localisation de source.
Partant de ce constat et du fait que les examens d'EEG et d'IRM sont indispensables à la localisation de source, nous avons imaginé développer d'une part un nouveau dispositif d'enregistrement des signaux EEG compatible et repérable en IRM et d'autre part un algorithme informatique permettant de faire une détection et une labellisation automatique des capteurs EEG de surface. L'objectif principal étant de mettre au point une nouvelle méthode de repérage spatial précise, reproductible et rapide des capteurs EEG dans le cadre de la localisation de source. Pour cela, les capteurs devront montrer une excellente compatibilité pour l'enregistrement des signaux EEG et l'enregistrement des examens d'imagerie anatomique et fonctionnelle. L'algorithme devra lui être rapide, fiable et comporter une interface conviviale. De tels outils et une telle méthodologie constitueraient un réel progrès puisqu'ils optimiseraient une étape indispensable de la localisation de source qui reste encore à l'heure actuelle très peu opérationnelle.

Chapitre II. Positionnement du problème

La nouvelle méthode de repérage spatial des capteurs EEG en IRM que nous avons souhaité mettre en place a suscité d'emblée plusieurs interrogations concernant :
- la précision du repérage spatial de l'imagerie par résonance magnétique,
- le ferromagnétisme des matériaux utilisés en EEG
- la mise en évidence (détection) d'éléments placés dans un champ IRM.

La problématique posée regroupe donc plusieurs questions telles que :

- Peut-on utiliser l'examen d'IRM anatomique pour localiser de façon fiable et précise les capteurs EEG de surface ?
- Dans le cadre de la localisation de source, peut-on potentialiser l'examen IRM en l'utilisant dans un double but c'est-à-dire pour 1) obtenir l'imagerie anatomique du sujet (qui servira aussi à la modélisation des milieux de propagation) et 2) obtenir les coordonnées spatiales des capteurs EEG ?
- Quels capteurs EEG (matériaux et conducteurs) choisir pour permettre une excellente compatibilité avec l'environnement IRM et une excellente qualité d'enregistrement des signaux électroneurophysiologiques ?
- Comment rendre visible les capteurs EEG sur les images IRM ? Le sont-ils naturellement ? Est-il nécessaire d'associer un dispositif supplémentaire ?
- Est-il possible d'automatiser le repérage en développant un outil informatique capable de détecter et de labelliser automatiquement chacun des capteurs à partir des images IRM ?

Toutes ces questions, même si elles ont été quelques fois abordées dans la littérature, montrent des lacunes méthodologiques et instrumentales qui font que ces techniques ne sont pas actuellement fiables et transposables à la clinique.
L'objet de ce travail va donc consister à mettre au point et à définir le positionnement de nouveaux capteurs EEG compatibles et repérables en imagerie par résonance magnétique.
Les objectifs secondaires consisteront à évaluer la précision de ce repérage en IRM par comparaison avec la numérisation électromagnétique et à quantifier l'influence du repérage spatial des capteurs sur la localisation de source.

2.1 Environnement IRM

L'environnement IRM est un environnement complexe de travail dans le sens où de nombreuses contraintes sont présentes et doivent être respectées afin de ne pas nuire aux personnes présentes dans cet environnement et de ne pas détériorer la qualité des images diagnostiques. Plusieurs publications (Shellock et al., 1996 et 2000 ; Keens et al., 1996 ; Jones, et al. 1996 ; Felblinger et al., 1997) ont d'ailleurs décrit très précisément les risques liés aux conducteurs présents dans le champ radiofréquence. En effet, dans le cadre notre étude, l'IRM est caractérisée par la présence de deux champs magnétiques potentiellement à risque du fait de la présence de dispositifs instrumentaux :
- le champ magnétique statique (B_0)
- le champ magnétique des ondes radiofréquences (B_1)

2.1.1 Le champ magnétique statique (B_0)

Les champs magnétiques statiques et les ondes radiofréquences constituent les bases physiques de l'imagerie par résonance magnétique. Actuellement, les machines IRM utilisées en routine clinique présentent un champ de 1,5 Tesla. Ce champ est très important par comparaison avec celui du champ magnétique terrestre qui est de 2.10^{-5} Tesla. Ce champ magnétique statique interagit avec les moments magnétiques et plus particulièrement le moment magnétique du proton dans le cadre de l'IRM médical. L'atome d'hydrogène est celui actuellement le plus utilisé car il constitue plus de 2/3 des atomes de l'organisme. On peut assimiler ces protons à des vecteurs magnétiques qui tournent autour de leurs axes de symétrie (spin) avec un angle donné. Le champ magnétique statique B_0 permet l'alignement des moments magnétiques dans la direction parallèle (« spin up ») ou opposée (« spin down ») à ce champ magnétique. Selon cette position, le niveau énergétique des protons sera différent et donc le passage d'un niveau à l'autre sera différent en fonction de l'interaction de ceux-ci avec les ondes radiofréquences.
Il faut noter que pour obtenir une qualité d'images optimale, il faut impérativement que ce champ magnétique statique soit homogène dans le tunnel IRM. Toutes déformations du champ auront comme effet de dégrader la qualité des images IRM obtenues.

Le champ magnétique B0 peut présenter des risques dans le cas où des objets ferromagnétiques sont introduits dans la salle IRM. En effet, dés que la force d'attraction, qui est proportionnelle à l'intensité du champ magnétique statique, devient plus grande que la force de frottement et le poids de l'objet alors celui-ci va se déplacer en direction du tunnel de l'aimant. Cet effet est appelé « l'effet projectile ». Celui-ci présente un risque très important du fait de la forte intensité du champ magnétique utilisé en IRM. A titre d'exemple, 1g de Fer subit une force d'attraction de 4 Newton pour un changement de champ magnétique de 18 Tesla à $20^{\circ C}$.

2.2.2 Le champ magnétique des ondes radiofréquences (B_1)

L'IRM utilise des émetteurs et des récepteurs radiofréquences pour provoquer la résonance et la relaxation des moments magnétiques du proton. La salle IRM doit impérativement être protégée des ondes radiofréquences extérieures, c'est pourquoi on utilise une cage de Faraday pour isoler la machine de l'environnement extérieure. Les artéfacts liés à une perturbation d'ondes radiofréquences sont facilement identifiables sur les images puisqu'ils correspondent à la présence de lignes horizontales, ou verticales, perpendiculaires à la direction de l'encodage en fréquence. Les risques liés aux ondes radiofréquences sont l'augmentation de la température, les brûlures liées aux courants d'induction et celles liées à la présence d'objets métalliques. Le champ magnétique désiré pour l'imagerie n'étant jamais parfait en IRM, il existe toujours un champ électrique associé qui génère des pertes d'énergies. L'élément le plus adapté pour émettre ou recevoir un champ magnétique est une boucle qui joue le rôle d'antenne de surface. Un fil droit (comme l'antenne d'un téléphone portable par exemple) constitue aussi une antenne idéale pour un champ électrique. Ce qui veut dire que tous les câbles, ou parties conductrices, sont des antennes de champ électrique.
Par définition, une antenne est un transducteur servant à transformer une énergie électromagnétique guidée en énergie électromagnétique rayonnée et réciproquement d'où le risque pour le sujet introduit dans l'IRM. Chaque câble conducteur présente une inductance et une résistance. Si une boucle est formée sur ce câble, une capacité est créée et un circuit résonant peut exister. Ce type de capacité existe aussi par rapport à la masse de l'IRM.

Il est possible alors que la fréquence de résonance soit proche de la fréquence de l'IRM. Dans ce cas une partie de l'énergie IRM sera absorbée par le câble et l'autre transformée par effet Joule en chaleur.
Le deuxième paramètre qui intervient est la longueur d'onde défini par la relation :

$$\lambda = c / \upsilon$$

(avec lambda en mètre, c : vitesse de la lumière $3*10^8$ m/s et υ : fréquence en Hz).

A 64 MHz (fréquence de résonance pour une IRM de 1,5T), la longueur d'onde est de $\lambda = 4{,}68$ m. On considère qu'une antenne est encore efficace à $\lambda/10$. Cependant, on peut considérer que même pour $\lambda/20$, l'antenne récupère encore assez d'énergie pour engendrer des risques de brûlures. Il existe donc un risque de capture d'énergie du champ électrique avec tous les câbles d'une longueur supérieure à 23 cm. En plus du critère de longueur de l'antenne, il faut aussi considérer le design de celle-ci. Le champ électrique est surtout important à proximité des condensateurs de l'IRM. Il est donc important d'éviter le plus possible le contact avec les parois de l'antenne.

2.2 Ferromagnétisme des matériaux en IRM

On entend par ferromagnétisme la propriété qu'ont certains matériaux de s'aimanter très fortement sous l'effet d'un champ magnétique extérieur, et pour certains de garder une aimantation importante même après la disparition de ce champ. Cette propriété résulte du couplage collectif des spins entre les centres métalliques du matériau. Les moments de tous les spins étant orientés de la même façon au sein de la substance. La susceptibilité magnétique, qui est le rapport de l'aimantation du matériau sur l'excitation magnétique, est alors très élevée. Ces matériaux vont être alors la source d'un champ magnétique induit qui vient s'ajouter aux champs magnétiques utilisés pour le codage de l'image. Il en résulte une perturbation locale au voisinage de ces matériaux caractérisée par une expansion ou une compression de l'image associée à une modification de l'intensité des pixels. Ces artefacts sont appelés artefacts de susceptibilité magnétique. De plus, à cause de l'effet de l'aimantation du matériau en présence du champ magnétique B0, celui-ci est soumis à l'effet projectile ce qui constitue un réel danger pour le sujet présent dans le tunnel IRM.
Dans le domaine industriel, les matériaux ferromagnétiques les plus courants sont le fer, le cobalt et le nickel. Les métaux nobles (Argent, Or, Platine) ne sont pas ferromagnétiques et ne s'aimantent pas sous l'effet d'un champ magnétique car leur dernière couche électronique est saturée en électrons.

2.3 Détection et repérage spatial en IRM

La détection et le repérage en IRM sont liés à deux caractéristiques de l'image IRM. La première concerne la résolution et la seconde le contraste.
La précision d'une image anatomique n'est ainsi pas seulement liée à la taille du pixel (2D) mais aussi à celle du voxel (3D). La taille du voxel gouverne donc un premier critère de qualité dénommé "résolution spatiale". Plus la taille du voxel sera petite plus la résolution spatiale sera grande. La perception de cette résolution n'est pas la même selon que l'on modifie la taille du pixel ou l'épaisseur de coupe. La réduction de la taille du pixel (qui est le rapport du champ de vue (FOV) sur le nombre d'éléments constitutifs de la matrice de l'image) est perceptible directement car l'image apparaît alors mieux définie. La réduction de l'épaisseur de coupe est plus subtile à percevoir sur l'image car même si la résolution augmente, moins de structures différentes sont confondues dans l'épaisseur de coupe (effet de volume partiel).

Le choix de l'épaisseur de coupe est capital pour la détection en IRM. Une lésion ou un marqueur présentant un contraste fort avec les structures saines environnantes sera encore visible même si elle n'est pas totalement incluse dans la coupe. Par contre si le contraste est faible cette lésion ne sera visible que si elle est totalement incluse dans l'épaisseur de coupe (Figure 14).

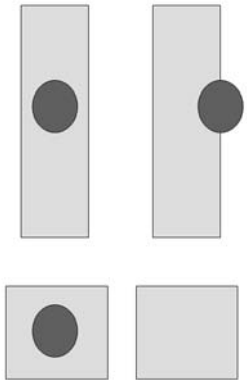


Figure 14 : Détection d'une lésion selon le contraste d'une image.
Un objet présentant un fort contraste et inclus dans l'épaisseur de coupe apparaîtra sur l'image IRM, à l'inverse un même objet inclus que partiellement dans l'épaisseur de coupe ne sera pas visible sur l'image. A faible contraste, l'épaisseur de coupe doit être deux fois plus faible que le diamètre du plus petit objet recherché.

La seconde caractéristique concerne le contraste de l'image. En effet, le contraste entre les voxels gouverne la reconnaissance des structures anatomiques et donc la qualité de la mesure. Le signal transmis (ou émis) peut être séparé en un signal porteur de l'information utile au calcul de l'image et en un signal sans information utile appelé "bruit". Le bruit à de nombreuses origines (bruit électromagnétique des tissus, résistances électriques des antennes, bruit électronique…), il est inévitable et également réparti sur toutes les fréquences (bruit blanc). Le rapport contraste sur bruit (C/B) est un élément essentiel du contraste. Si deux voxels adjacents n'émettent pas le même signal, ils seront contrastés. Cependant ce contraste ne pourra s'exprimer que s'il dépasse de façon suffisante le niveau du bruit (Figure 15). Le signal global de la structure excitée doit être partagé entre tous les voxels. Le bruit, aléatoire, est constant quelque soit la taille du voxel.

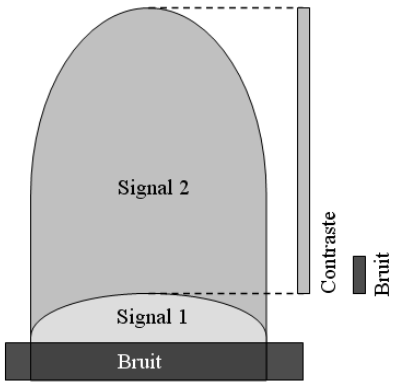


Figure 15 : Décomposition des signaux enregistrés par un même voxel d'une image.
Le contraste est caractérisé par la différence de signal émis entre deux structures voisines. Pour obtenir une image contrastée, il faut que le contraste soit nettement plus important que l'intensité du bruit.

Il est important de noter que la résolution spatiale est liée au contraste puisque plus la taille du voxel diminue plus le contraste tend à disparaître dans le bruit. A titre d'exemple, lorsque l'on passe d'une coupe de 10mm d'épaisseur à une coupe de 5mm, le rapport C/B est divisé par deux. De même des variations de champ de vue (FOV) et de matrice influencent le rapport C/B. Réduire le champ de vue de moitié dans les deux directions diminue la surface du pixel par quatre et le rapport C/B par quatre. Augmenter la taille de la matrice par deux dans les deux directions diminue également ce rapport S/B par quatre. En conclusion, la notion de compromis est toujours présente car toute modification de la taille du voxel fait varier en sens inverse la résolution en contraste et la résolution spatiale.

2.4 Influence du repérage spatial des capteurs EEG sur la localisation de source

Etant donné que le calcul de la position de la source dépend de la position des capteurs EEG sur le scalp, toutes erreurs de repérage spatial engendrent des erreurs de localisation de source. Cependant des études ont montré que les conditions d'enregistrement du signal EEG (avec ou sans bruit) avaient une influence plus importante sur la localisation de source que le repérage spatial des capteurs de surface (Khosla et al., 1999 ; Van Hoey et al., 2000; Wang et al., 2001).

Les premières études s'intéressant à l'influence du repérage spatial des capteurs sur la localisation de sources, se sont faites sur des modèles sphériques de tête avec une configuration d'électrodes respectant le système 10/20. Des erreurs ont alors été introduites mathématiquement (2°, 5°, 10°) sur les coordonnées sphériques standard de chaque électrode. Ces erreurs de repérage spatial montrent des erreurs moyennes de localisation de source allant de 2,5° à 15,6° en orientation (voir Figure 16).

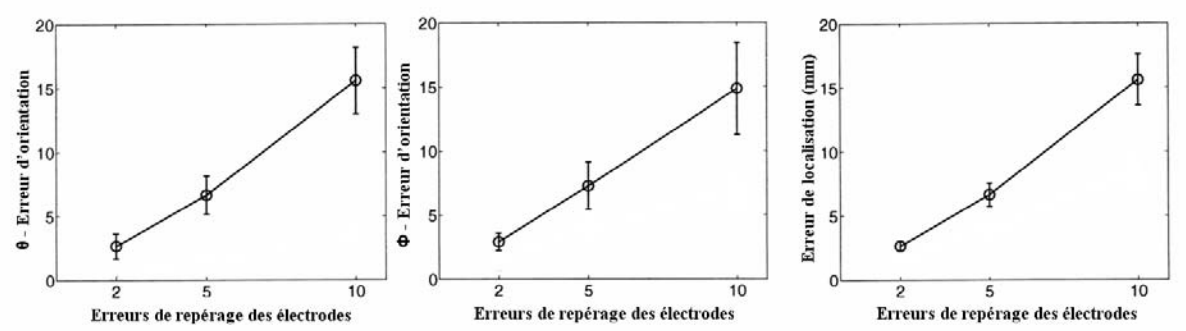

θ - Erreur d'orientation
Φ - Erreur d'orientation
Erreur de localisation (mm)
Erreurs de repérage des électrodes
Erreurs de repérage des électrodes
Erreurs de repérage des électrodes

Figure 16 : Erreurs de localisation et d'orientation dipolaire dues à des erreurs de repérage des capteurs respectivement de gauche à droite de 2°, 5° et 10°.
(Figure adaptée de Khosla et al., 1999).

Cependant cette étude montre aussi que le modèle de tête ainsi que la présence de parasites dans l'enregistrement EEG perturbent plus la localisation de source que le mauvais repérage des électrodes de surface. L'équipe de Wang montra ensuite avec un modèle de tête réaliste que les erreurs de localisation dipolaire (5mm en position et 4° en orientation) dues à une erreur moyenne de repérage des électrodes de 5mm étaient équivalentes aux même erreurs de localisation dipolaire si on ajoute du bruit au signal EEG avec un facteur de 8 à 10 fois. Dans des conditions réelles d'enregistrement EEG (c'est-à-dire avec un faible bruitage des signaux) et pour la même erreur de repérage des capteurs (5mm), les erreurs de localisation dipolaire sont de 2 mm en position et de 2° en orientation.
De plus, lorsque le rapport signal sur bruit est faible, les erreurs de repérage des capteurs engendrent des erreurs importantes de localisation sur les sources profondes.

A l'inverse, lorsque le rapport signal sur bruit augmente, on observe une erreur plus importante sur les sources superficielles. Ceci s'explique par le fait que le bruit a un effet nettement plus important sur les sources profondes parce que déjà atténuées par l'éloignement aux capteurs (le signal décroît avec l'inverse du carré de la distance).

2.5 Influence du nombre de capteurs EEG sur la localisation de source

Le nombre d'électrodes EEG positionnées sur le scalp influence aussi la localisation spatiale des générateurs intra-cérébraux. A partir d'études de simulation et réelles, plusieurs auteurs ont montré que des distances inter-électrodes d'environ 2 à 3 cm étaient nécessaires pour éviter les distorsions de champ électrique de surface (Gevins et al., 1990 ; Spitzer et al., 1989 ; Srinivasan et al., 1996, 1998). Théoriquement une distribution spatiale homogène des capteurs devrait apporter une meilleure résolution topographique des éléments enregistrés en surface. Neuf configurations différentes d'électrodes comprenant entre 25 et 181 électrodes ont été choisies pour les études de simulation (Lantz et al., 2003). A l'aide d'un modèle de tête sphérique et d'un modèle de dipôle équivalent unique, les localisations de source ont été calculées pour différentes configurations d'électrodes. Ces simulations ont montré que l'influence du nombre des électrodes sur la précision de la localisation de source n'était pas linéaire. La précision augmente entre 25 et 100 électrodes puis elle atteint ensuite un plateau (Figure 17).

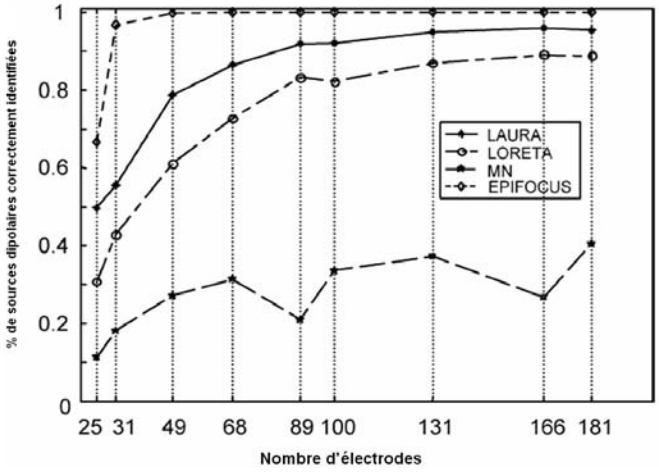


Figure 17 : Effet du nombre d'électrodes sur les erreurs de localisation dipolaire avec différents algorithmes de résolution du problème inverse.
Les 25 à 181 électrodes ont été positionnées virtuellement de façon uniforme sur un modèle sphérique de tête (D'après Lantz et al., 2003).

Il est intéressant de noter qu'avec la solution inverse linéaire EPIFOCUS, une localisation presque parfaite a été déjà atteinte avec 68 électrodes. Dans le cas de décharges intericales chez 14 patients présentant une épilepsie partielle chez qui le foyer épileptogène a été identifié sans équivoque, un examen EEG a été enregistré avec 123 canaux puis sous-échantilloné à 63 et à 31 électrodes. EPIFOCUS a été utilisé en combinaison avec un modèle de tête réaliste provenant de l'IRM propre à chaque patient. Dans cette étude, la précision de la localisation a été calculée à partir de la distance entre la source estimée maximale et la lésion épileptogène exacte. Cette analyse a révélé une augmentation importante de la précision de la localisation de 31 à 63 électrodes chez 9 parmi 14 patients et de 31 à 123 électrodes chez 11 parmi 14 patients.

Ainsi, tandis que les enregistrements avec 31 canaux étaient clairement insuffisants pour obtenir une localisation de source précise, l'augmentation du nombre de capteur de 63 à 123 canaux ne montrait aucune différence significative de localisation. Ceci confirme les résultats de simulation décrits précédemment. Toutefois, il faut noter que les conclusions tirées de cette étude ne sont probablement valables que pour de fortes sources électroneurophysiologiques focales, ainsi que pour une procédure de localisation de source qui suppose implicitement une telle source unique. L'étude de simulation décrite auparavant suggère que les solutions inverses distribuées sont favorisées par un plus grand nombre d'électrodes. Etant donné ces éléments de la littérature, nous utiliserons dans le cadre de nos études un nombre de 64 capteurs, car au dessus le gain en termes de précision n'est pas très important et en dessous des erreurs de localisation de source peuvent être engendrées.

Etant donné la nécessité évidente de courtes distances entre les électrodes pour une cartographie correcte des champs électriques et également pour la localisation de source, il a ensuite été proposé d'augmenter la densité d'électrodes au-dessus de la zone d'intérêt (Spitzer et al., 1989 ; Srinivasan et al., 1998). Le résultat de la résolution du problème inverse avec un échantillonnage non uniforme du champ potentiel peut amener à des résultats complètement faux, comme il est montré dans la Figure 18. Cette étude de potentiels évoqués visuels (P100) a été réalisée chez 12 sujets avec un modèle sphérique de tête et un algorithme LORETA. Cette étude a d'abord été effectuée avec 46 électrodes disposées de façon homogène sur le scalp (Figure 18 à l'extrême gauche) puis des électrodes ont été retirées au niveau frontal pour l'analyse (3 figures centrales). Enfin, 19 électrodes ont été réparties de façon homogène avant de réaliser l'étude de localisation de source (Figure 18 à l'extrême droite). Il faut noter que lorsqu'on enregistre le signal EEG seulement dans la zone d'intérêt avec 19 électrodes, on observe un foyer frontal. Par contre lorsqu'on sous échantillonne spatialement en passant de 47 à 28 électrodes, on observe un foyer occipital. De plus, il est important de remarquer qu'une distribution homogène engendre une localisation de source occipitale même si le nombre d'électrodes est réduit. Dans cet exemple, la composante P1 du potentiel évoqué visuel est localisée progressivement plus au niveau frontal lorsque les électrodes frontales ne sont pas considérées. La méthode de localisation de source nécessite donc un échantillonnage uniforme de la surface de tête complète. Par conséquent, nous positionnerons nos capteurs de façon homogène, en respectant notamment la configuration spatiale du système 10/20 (et par extension du système 10/10), pour toutes les études menées au cours de ce Doctorat.

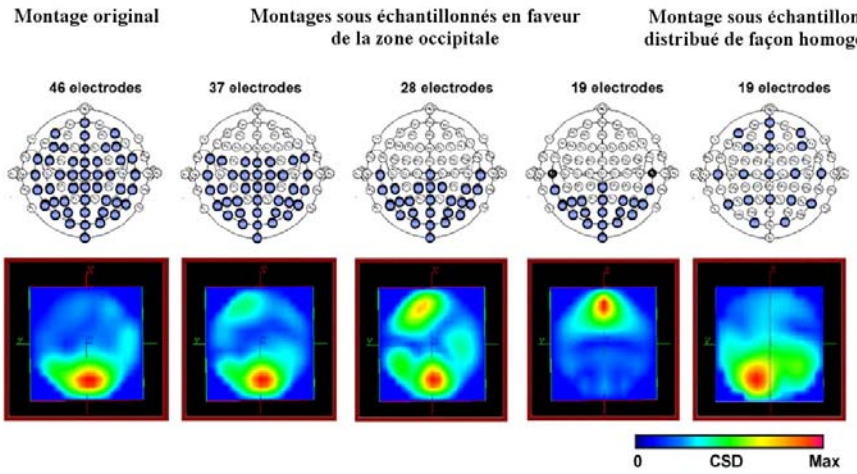


Figure 18 : Cartographie cérébrale obtenue à partir de différentes configurations spatiales d'électrodes (D'après Michel et al., 2004).

Quand le nombre d'électrodes est trop faible, un compromis est cependant possible en échantillonnant les champs électriques de manière non uniforme (Benar and Gotman, 2001). Les études effectuées sur des sujets sains à l'aide des systèmes de EEG haute résolution sont relativement communes (et peu chères) mais il a été soutenu à plusieurs reprises que de tels enregistrements n'étaient pas utilisables en routine clinique à cause du manque d'enregistrements de longues durées avec un grand nombre d'électrodes (Baumgartner et al., 2000 ; King et al., 2000 ; Rosenow et Lüders, 2001). Aujourd'hui, une partie de cette problématique est résolue puisqu'il existe plusieurs systèmes permettant l'utilisation d'un grand nombre d'électrodes et assurant une excellente qualité de signal (Lantz et al., 2003a,b ; Michel et al., 2004a ; Murray et al, 2004a, Praamstra et Oostenveld, 2003 ; Suarez et al., 2000 ; Tucker, 1993).

2.6 Influence de la conductivité des milieux de propagation sur la localisation de source

Outre la problématique liée au repérage spatial des capteurs, il existe d'autres étapes de la localisation de source qui peuvent influencer la définition topographique des générateurs intra-cérébraux. C'est le cas notamment de la modélisation des milieux de propagation qui est une étape importante. En effet, les caractéristiques géométriques des tissus constitutifs de la tête et les valeurs de conductivités cérébrales peuvent engendrées des erreurs de localisation de source. Rappelons qu'il existe deux grands types de modélisation du milieu cérébral :
- les modélisations sphériques (simples ou multiples) de type analytique,
- les modélisations réalistes de type numérique : méthode par éléments frontières (BEM), méthode par éléments finis (FEM) et méthode par différence finie (FDM).

Au fur et à mesure du temps, les modèles ont évolué de manière à reproduire de façon de plus en plus précise la morphologie de la tête de l'individu. Les premiers travaux sur le sujet ont quantifié les variations des champs enregistrés sur le scalp lorsque les paramètres intrinsèques du modèle de milieu varient (Vaughan 1974, Nunez 1981, Stok 1987, Badier 1991). Les plus anciennes études concernent le modèle sphérique multicouche utilisé pour l'EEG. Ses paramètres sont : le nombre de sphères utilisées, le rayon de chacune des sphères et leurs conductivités. Ces études ont montré que si les variations des paramètres caractérisant la couche osseuse provoquent les changements les plus importants en surface (Vaughan 1974, Nunez 1981), il est nécessaire de considérer l'ensemble LCR/crâne/scalp dans sa globalité. En effet des variations géométriques ou des variations de conductivité dans l'une des couches affecte la distorsion des champs électriques dans les autres (Cuffin 1986, Badier 1991). Par exemple l'association de la haute conductivité du LCR avec la conductivité très faible de l'os renforce le confinement des champs électriques dans la boite crânienne (Badier 1991). Les variations de l'épaisseur des couches ont plus d'importance que les variations de conductivité.

Les modélisations réalistes de la tête ont également fait l'objet d'études bien que leurs caractéristiques soient plus difficiles à cerner que celles d'un simple modèle sphérique. La précision d'un modèle réaliste est déterminée en grande partie par la qualité du maillage utilisé pour décrire les différents milieux. Plus le maillage est fin, plus on s'approche de la réalité. Malheureusement ce type de méthode nécessite des ordinateurs puissants et des temps de calcul qui les rendent inutilisables si le maillage est trop fin. Suite aux travaux de Meijs (Meijs 1987), Hämäläinen (Hämäläinen et Sarvas 1989) et Cuffin (Cuffin 1990), Yvert (Yvert et coll. 1995) a montré que pour des dipôles proches de la surface de la tête il était nécessaire d'améliorer localement le maillage (5 à 8 triangles / cm2) afin d'obtenir des valeurs de potentiels acceptables. Par contre pour des dipôles plus profonds (plus de 3 cm) le maillage peut rester plus grossier (de l'ordre de 0.5 triangle / cm2).

L'autre paramètre intrinsèque d'un modèle réaliste est la conductivité affectée en chaque point du maillage du modèle. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude systématique le concernant même si on connaît de façon globale les différences de conductivités entre les tissus composant la tête (Geddes et Baker 1967). Pourtant, quelques études ont montrées toute l'importance de ces valeurs (Akhtari et al, 2002, Hoekema et al, 2003) puisqu'elles peuvent être différentes d'un individu à un autre mais aussi qu'elles peuvent varier au cours du temps chez un même individu. Ces valeurs devraient donc être calibrées avant chaque enregistrement EEG de manière à attribuer de façon personnalisée les valeurs correctes de conductivités à chaque individu. Un des paramètres importants consiste à estimer le rapport de conductivité entre le scalp et l'os. En effet, le crâne a une conductivité anisotrope qui varie en fonction de son épaisseur, de sa structure et en fonction de la direction du courant qui le traverse. Le crâne a ainsi une conductivité 3 à 10 fois plus élevée pour les sources qui lui sont tangentielles que pour les sources qui sont radiales par rapport à la surface osseuse. La notion du caractère filtrant les hautes fréquences du crâne est fausse au moins jusqu'à 10 kHz (Oostendorp et al, 2000).

Les valeurs standardisées considèrent notamment l'os comme 80 fois moins conducteur que le cerveau (et le scalp) alors que les mesures in-vivo qui commencent à être utilisées par certaines équipes sont plus en faveur d'un ratio compris entre 20 et 50 (Malmivuo et al, 2004). De plus, la conductivité de la boîte crânienne peut également varier en fonction de volets osseux, que ceux-ci soient physiologiques (fontanelles des enfants) ou pathologiques (volets osseux suite aux interventions neurochirurgicales) (Flemming L et al, 2005). De même, la conductivité cérébrale est elle aussi anisotrope puisqu'elle est dix fois supérieure dans une direction parallèle aux fibres que dans une direction perpendiculaire (Nicholson et al, 1965) et elle dépend aussi de la fréquence des signaux neurophysiologiques (Akhtari et al, 2003). Cette anisotropie de la conductivité n'est actuellement pas prise en compte sauf dans le cas de mesures in vivo des conductivités (Goncalves et al, 2000 et 2003).
Les capacités des modèles réalistes sont donc sous-employées par manque de connaissance.

2.7 Synthèse

De nombreuses contraintes sont donc liées à notre projet à la fois du point de vue technologique et méthodologique.
L'instrumentation que nous devrons mettre en œuvre pour développer notre nouvelle méthode de repérage des capteurs EEG en IRM devra donc s'adapter à l'environnement IRM sans engendrer de risques pour le patient (brûlures, projections, …) et sans dégrader la qualité des images IRM. La séquence IRM choisie devra être suffisamment précise pour détecter la position des capteurs et sans allonger trop la durée de l'examen. Le contraste des images devra être élevé pour permettre une segmentation correcte des contours des tissus constitutifs de la tête mais aussi pour détecter la présence des capteurs de surface.

Nous venons de voir qu'un grand nombre de capteurs est nécessaire pour une localisation de source précise. Pour se faire, nous avons choisi un nombre de 64 capteurs que nous positionnerons manuellement sur le cuir chevelu des sujets inclus dans notre étude. La disposition de ceux-ci se fera de façon homogène en respectant le système international 10/10.

Enfin il ne faut pas oublier que notre méthode s'intégrera avec toutes les étapes de la localisation de source à savoir :

- L'enregistrement EEG,
- L'enregistrement IRM,
- La modélisation des milieux de propagation,
- La modélisation des générateurs corticaux,
- Le recalage anatomo-fonctionnel,
- La résolution du problème inverse

Toutes ces étapes indissociables ont une influence sur la localisation des générateurs de l'activité cérébrale. Dans notre cas, nous nous proposons d'optimiser une de ces étapes à savoir le repérage spatial des capteurs EEG.

Chapitre III. Matériels et Méthodes

Nous allons aborder dans ce chapitre, la description des dispositifs et méthodes utilisés pour mettre au point notre nouvelle méthode de repérage des capteurs EEG en IRM. Nous verrons dans un premier temps les dispositifs nouveaux que nous avons développés à savoir le capteur EEG-IRM et l'algorithme de détection automatique puis, nous évoquerons dans un second temps les études effectuées pour valider de notre projet.

3.1 Le capteur EEG - IRM

Afin de repérer les électrodes EEG grâce à l'IRM, nous avons développé un nouveau capteur qui prend en compte d'une part les contraintes énoncées dans le chapitre 2 à savoir :

- la compatibilité avec le champ magnétique intense (B_0)
- la compatibilité avec les ondes radiofréquences
- la visibilité dans le champ IRM

D'autre part, ce développement a aussi été fait dans le but de permettre une mise en place simple, rapide et efficace sur le cuir chevelu afin de réaliser des enregistrements EEG Haute Résolution de longue durée. L'ergonomie du capteur a donc été étudiée de façon à rendre les enregistrements IRM et EEG les plus confortables possibles.
Nous avons choisi, comme c'est le cas en routine clinique, d'utiliser des électrodes cupules pour notre application. Ce sont de petits disques métalliques concaves présentant au centre un orifice permettant d'introduire un gel conducteur. Le diamètre de la cupule varie de 5 à 10 mm selon les cas. Plusieurs métaux nobles sont utilisés pour la fabrication d'électrodes cupules à savoir l'Argent, l'Or, le Platine. Ces métaux permettent d'une part une bonne conduction du signal grâce au processus d'oxydo-réduction présent à l'interface « peau-électrode ». En effet, le métal noble en contact avec le gel conducteur (électrolyte) va libérer des électrons alors que les ions Chlorure présents dans le gel conducteur vont se combiner avec les ions métalliques pour former une mince couche métallique.

$$\text{Métal} \rightarrow \text{Ions métalliques} + \text{électrons}$$
$$\text{Ions métalliques} + \text{électrolyte} \rightarrow \text{Métal}$$

Un potentiel de jonction « solide-liquide » va alors se former du fait du transfert de charges entre l'électrode et le gel conducteur. Ce potentiel de jonction dépend de la nature du métal, de la concentration en électrolytes et de la température.
On distingue deux types d'électrodes :

- Polarisable (non réversible) : il n'y a pas de transfert de charges au niveau de la jonction (une seule réaction se produit : oxydation ou réduction). L'impédance de ces électrodes est très élevée

- Non polarisable (réversible) : il y a transfert de charges à l'interface (les deux réactions se produisent concomitamment). L'impédance des électrodes est faible.

Pour l'enregistrement EEG, il est nécessaire d'utiliser des électrodes polarisables mais qui ne produisent pas d'ions métalliques toxiques. Grâce à ce processus d'oxydo-réduction, les courants neurophysiologiques recueillis en surface vont influencer cet échange et donc modifier l'impédance du métal constituant l'électrode.

Pour cette étude, plusieurs électrodes EEG ont été testées à savoir :
- électrode cupule percée Ø 10mm déconnectable en Ag/AgCl avec fil conducteur de 5cm en cuivre (Medical Equipement International®, Réf. : 3331D10, Montreuil, France);
- électrode cupule percée Ø 10mm en Ag/AgCl avec fil conducteur de 1,20m en cuivre (Medical Equipement International®, Réf. : 333102, Montreuil, France);
- électrode cupule percée Ø 10mm en Argent pur recouvert d'Or avec fil conducteur de 1,20m en kevlar (Grass Telefactor®, Réf. : FD-E5GH-48, West Warwick, Etats-Unis) ;
- électrode cupule percée Ø 10mm en Argent pur avec fil conducteur de 1,20m en kevlar (Grass Telefactor®, Réf. : F-E5SH-48, West Warwick, Etats-Unis).

3.1.1 La compatibilité en IRM

Pour répondre aux contraintes liées à l'IRM, nous avons disposé et repéré précisément des électrodes EEG sur un fantôme cubique (GE Medical System) rempli d'une solution de Nickel Sodium. Au dessus de chaque électrode a été placé un marqueur IRM de manière à pouvoir localiser sur les images la zone d'emplacement de celle-ci. Deux séquences IRM ont été utilisées en prenant en compte les deux types de contraste (T1 & T2) :

• Coupe axiale, Echo de Gradient (SPGR) 3D T1, TE : 3ms, TI : 500ms, TR : 3ms, épaisseur de coupe : 1.2 mm, FOV : 32cm, Matrice : 512*512.

• Coupe axiale, Echo Planar Imaging (EPI) T2, TE : 79ms, TR : 10s, épaisseur de coupe : 5 mm, FOV : 26cm, Matrice : 128*128.

L'antenne corps entier intégrée à l'appareil IRM a été utilisée pour le recueil du signal IRM.
La compatibilité IRM a alors été testée en analysant visuellement les images IRM pour observer d'éventuelles distorsions des images ou hypersignaux. De même, l'effet projectile a été évalué en rapprochant progressivement les électrodes de l'aimant IRM.
Tous ces examens ont été réalisés avec une IRM 1,5 Tesla (Signa Excite, General Electric Medical System, Milwaukee, Etats-Unis).

3.1.2 La détection en IRM

Dans le but de repérer les électrodes EEG grâce à l'IRM, il est nécessaire de mettre au point une méthode pour mettre en évidence ces capteurs sur les images IRM.
Pour se faire, deux hypothèses de départ ont été émises :
- Est-ce que les gels de conduction injectés dans les électrodes cupules produisent un signal IRM ?
  Est-ce que ce signal peut permettre de localiser les électrodes ?
  Est-il possible de mélanger des solutions paramagnétiques avec ces gels pour les rendre visibles ?
- Existe-t-il des marqueurs externes IRM qui pourrait indiquer sur les images IRM la présence d'une électrode ?

3.1.2.1 Les gels de conduction

Les gels de conduction sont des solutions plus ou moins liquides riches en électrolytes (chlorure de sodium, de potassium, ...etc.) afin d'optimiser le recueil du signal EEG en augmentant la conductivité des signaux et en diminuant l'impédance. Plusieurs types de gels existent sur le marché selon les fabricants.
Voici la liste des différents gels couramment utilisés pour les enregistrements vidéo-EEG longue durée et qui ont été testés au cours de cette étude :

- Electrode Cream (GE Medical System, Freiburg, Allemagne);
- Brygel HC (Brymore, Faetano, République de San Marin);
- Reegapha (MEI, Montreuil, France);
- EC2 (AstroMed, West Warmick, Etats-Unis);
- Giunta Erasmo (Micromed, Treviso, Italie);
- Electro-gel (ECI, Ohio, Etats-Unis);
- MicroTen 10, 40, 50 et 60 (SPM, Palerme, Italie);
- Zero Gel (Aspet In.Med, Quint Fonsegrives, France).

Les solutions paramagnétiques utilisées pour marquer les gels de conduction sont d'une part le gadolinium (Magnevist®, gadopentétate de diméglumine, Schering AG, Berlin Allemagne) qui est très souvent utilisé dans la cadre d'une mise en évidence du système vasculaire cérébral à l'IRM et d'autre part, la vitamine E (Toco 500®, acétate d'alpha-tocophérol 500mg, Laboratoire PHARMA 2000, France) utilisée en neurochirurgie pour le recalage lors de l'utilisation de la Neuronavigation.

Plusieurs manipulations ont été effectuées au cours de ce travail :

- Les différents gels de conduction ont été introduits dans des tubes à essai en plastique de manière à apprécier de manière qualitative le signal produit naturellement par ces gels.
De surcroît, un tube supplémentaire contenant de l'électro-gel (ECI) avec du gadolinium a été testé. Ces échantillons ont ensuite été placés sur un fantôme cubique. Le recueil du signal IRM a été obtenu grâce à l'antenne corps entier de l'IRM et la séquence IRM utilisée est une 3D T1 en Echo de Gradient (SPGR) en coupe frontale, TE : 4,2ms, TR : 12,2ms, épaisseur de coupe : 2,5mm, FOV : 32*24, Matrice : 256*192.

- Pour reproduire les conditions réelles d'enregistrement EEG, nous avons disposé sur une plaque en plexiglas des cupules EEG en Ag/AgCl dans lesquelles différents gels de conduction ont été introduits (Liste énoncée en 1.2.1). De surcroît, une cupule a été remplie avec un gel de contact (Electro-Gel, ECI) marquée avec de la vitamine E. Le volume injecté dans chaque cupule est de l'ordre de 0,2 mL. Le dispositif est ensuite placé sur un fantôme cubique. La séquence IRM utilisée présente les caractéristiques suivantes : Coupe frontale, 3D T1 en Echo de Gradient (SPGR), TE : 5ms, TR : 21ms, épaisseur de coupe : 1,4mm, FOV : 24*18, Matrice : 256*224. L'antenne corps entier a été choisie pour le recueil du signal IRM.

L'ensemble des images IRM obtenues grâce à ces tests a ensuite été analysé visuellement de manière à évaluer qualitativement si les gels conducteurs, dans leur état naturel ou dopé en solution paramagnétique, émettent un signal IRM et s'ils peuvent être utilisés comme moyen de repérage des électrodes EEG.

3.1.2.2 Les marqueurs externes

Deux types de marqueurs ont été testés :

• Des billes de gadolinium (Disposable registration marker MR, réf : 52151, BrainLab, Feldkirchen, Allemagne) mesurant 8mm de diamètre (Figure 19). Ce système est composé d'un bille creuse en polymère remplie d'une solution de gadolinium. Ce système est très souvent utilisé dans le cadre des interventions neurochirurgicales (Neuronavigation) pour effectuer le recalage entre le positionnement du patient lors de l'intervention et l'imagerie par résonance magnétique.

Figure 19 : Bille de gadolinium dans son support plastique
(BrainLab, Feldkirchen, Allemagne)

• Des marqueurs anatomiques multi-modalitaires (IZI Medical Products Corporation, MM3002, Baltimore, Etats-Unis) (Figure 20). Ces balises IRM sont composées d'un hydrogel dopé en sulfate de cuivre ce qui les rend paramagnétiques. Les caractéristiques physiques de ce marqueur sont les suivantes : diamètre : 15mm et hauteur : 3,1mm.

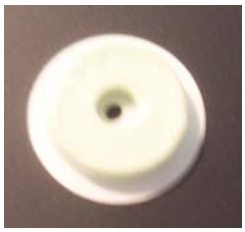


Figure 20 : Marqueur anatomique multi-modalitaire
(IZI Medical Products Corporation, Baltimore, Etats-Unis)

Les deux types de marqueurs IRM ont été disposés précisément sur une plaque de plexiglas munie d'une feuille de papier millimétrée (Figure 21).

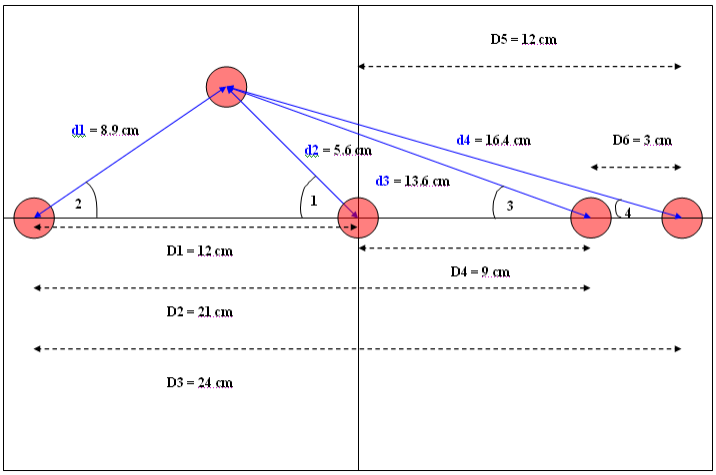


Figure 21 : Configuration spatiale des marqueurs IRM (disques rouges) dont on connaît précisément 10 mesures de distances et 5 valeurs d'angles.

L'ensemble a ensuite été placé sur un fantôme cubique. La séquence IRM utilisée a été la même pour les deux expériences.
Une analyse qualitative sera effectuée dans un premier temps avec une inspection visuelle des images IRM. Dans un second temps, une analyse quantitative sera faite avec l'utilisation d'un algorithme développé sous Matlab (Mathworks, version 6.5) qui consiste à :

1• Seuiller les différentes coupes IRM de manière à sélectionner les marqueurs sur l'image (seuil qui est dépendant des conditions d'acquisition des images et qui est un paramètre utilisateur). Une image binaire est alors produite. Tous les niveaux de gris qui ont une valeur inférieure au seuil sont mis à 0 (noir) et les autres à 1 (blanc) ;

2• Détecter les signaux dans les différentes coupes IRM qui ont une surface correspondante à celle des marqueurs (entre 20 et 100mm^2) ;

3• Repérer les centres de gravité des signaux sélectionnés précédemment et afficher leurs coordonnées cartésiennes.

Cet algorithme permettra ainsi de savoir si les signaux émis par les marqueurs peuvent être facilement repérables et ainsi choisir lequel des deux marqueurs externes convient le mieux pour notre application. De plus, étant donné que nous connaissons précisément les distances inter-marqueurs, nous évaluerons quelles sont les erreurs de repérage en mode planimétrique.
L'ensemble de cette méthode nous aidera ainsi à déterminer quel est le signal le mieux approprié pour effectuer un repérage spatial (signal homogène, bien focalisé, intensité importante).

3.1.3 Le prototype

Prenant en compte les contraintes énoncées dans le chapitre 2 concernant l'environnement IRM, nous avons développé un nouveau capteur de signaux EEG compatible et repérable en IRM. Ce développement technologique a fait l'objet d'une étroite collaboration avec la société TEA (Technologie, Ergonomie et Applications, Vandoeuvre lès Nancy, France). Ce prototype est constitué de trois éléments dont voici le descriptif :

a) Une cupule EEG d'un diamètre de 10mm percée en son centre pour permettre l'introduction d'un gel de conduction. Cette électrode est en Ag/AgCl, métal totalement amagnétique et qui offre une excellente conductivité électrique. Un câble électrique de 5cm en cuivre est soudé à l'électrode. Le câble se termine par un micro-connecteur femelle qui assure la connexion avec un autre câble connecté au système d'acquisition EEG (Figure 22). Cette courte longueur de fil électrique est calculée de façon à éviter les boucles qui génèrent des courants induits en IRM.
   En pratique, nous avons choisi l'électrode cupule *capsulex* (Référence 3331D10, MEI, France) car elle répond à l'ensemble des critères énoncés ci-dessus.

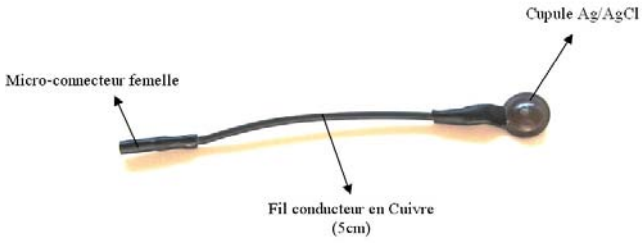


Figure 22 : Photographie d'une électrode cupule *Capsulex* utilisée pour la conception du prototype. Cette électrode est constituée d'un disque en Ag/AgCl de 10 mm de diamètre percé en son centre pour permettre l'introduction d'un gel de conduction. L'électrode est reliée par soudure à un câble électrique en Cuivre de 5 cm qui se termine par un micro-connecteur femelle.

b) Un marqueur IRM qui se présente sous la forme d'une sphère de 8mm de diamètre. Cette sphère est constituée d'un matériau synthétique qui contient une solution de gadolinium. Le gadolinium est connu pour ces propriétés paramagnétiques et donc sa facile mise en évidence en IRM. Pour la réalisation du prototype, nous avons utilisé le marqueur de référencement IRM *Brainlab* (Réference : 52151, BrainLab, Allemagne).

c) Un support plastique que nous avons usiné et qui permet le maintien de l'électrode EEG et l'emboîtage du marqueur IRM. Ce support présente une base de forme arrondie de 18mm de diamètre, ce qui offre une surface de collage suffisamment importante pour un enregistrement EEG de longue durée. Cette base est percée au centre à un diamètre de 9mm afin de pouvoir emboîter et fixer l'électrode EEG. Le support fait 10mm de hauteur ce qui le rend ergonomique. Le plastique utilisé est stérilisable et supporte l'ensemble des produits de désinfection utilisés en laboratoire. Le plan détaillé du support se trouve en Annexe 2.
Pour la conception de ce support, nous nous sommes basés sur le support *Brainlab* (Réference : 52151, BrainLab, Allemagne).

Ce prototype est accompagné d'un câble de connexion EEG en cuivre, d'une longueur égale à 1,20m, permettant de relier le capteur au système d'acquisition EEG. Ce câble EEG est pourvu de deux connecteurs différents. L'un est un micro-connecteur mâle qui permet la liaison avec le capteur et l'autre est un connecteur de type « securit » qui permet la connexion avec la boîte têtière EEG.
Pour nos essais d'enregistrement EEG Haute Résolution, nous avons utilisé un câble de connexion EEG MEI (Référence : 241602, MEI, France)

L'ensemble du dispositif comprenant les trois éléments est représenté ci-dessous (Figure 23) :

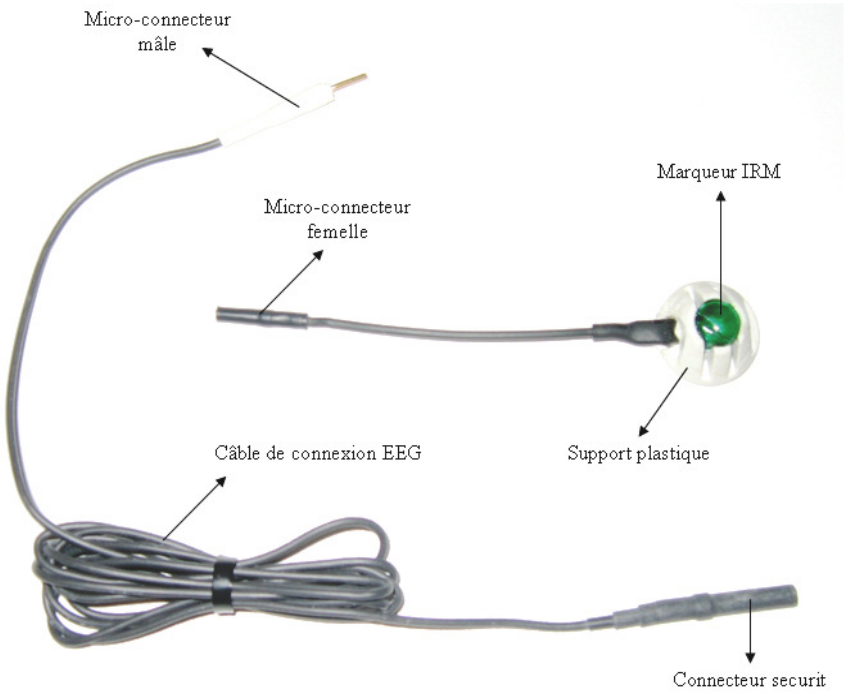


Figure 23 : Vue d'ensemble du prototype et de son câble de connexion le reliant au système d'acquisition EEG. Sur cette vue, vous pouvez observer le support plastique maintenant le marqueur IRM et les micro-connecteurs qui font le lien entre le capteur et le câble de connexion EEG.

Les objectifs de cette étude sont :
- Tester la compatibilité des matériels utilisés en EEG de routine clinique
- Trouver un moyen de mise en évidence des capteurs EEG sur les images IRM
- Mettre au point un nouveau capteur EEG compatible et repérable en IRM

3.2 L'algorithme de détection et de labellisation automatique (Automatic Localization and Labelling of EEG Sensors, ALLES)

Pour repérer spatialement (x, y, z) les capteurs EEG sur les images IRM, nous avons développé un algorithme de traitement d'images. Cet algorithme a été pensé de façon à limiter au maximum l'intervention humaine c'est-à-dire en automatisant au maximum le fonctionnement de celui-ci. Outre la fonction de repérage, nous avons souhaité effectuer une labellisation automatique des capteurs afin de pouvoir utiliser ces données dans le cadre de la localisation de source. Cet outil n'existe pas actuellement dans le sens où les algorithmes décrits dans la littérature se contentent uniquement de localiser les capteurs sur les images IRM. L'algorithme a été programmé en langage *Matlab* (The MathWorks, version 6.5) par le Dr. Benhadid, post-doctorant dans le laboratoire IADI, INSERM ERI 13.

Voici les étapes de traitement qui conduisent à la localisation et la labellisation des capteurs EEG de surface :

3.2.1 Le Pré-traitement

Toutes les coupes IRM sont chargées dans *Matlab* afin de reconstituer un volume IRM 3D sur lequel portera l'analyse. Un filtre médian est alors appliqué sur le volume 3D. Ce filtre médian est un filtre spatial statistique qui calcule pour chaque pixel la médiane des niveaux de gris des pixels de sa fenêtre. On entend par fenêtre les pixels environnants centrés autour du pixel qui fait l'objet de l'analyse. Plus précisément, pour tout pixel p, soit $W(p)$ la fenêtre associée à p, on suppose que sa taille $|W(p)|$ est impaire car la fenêtre est centrée en p (exemple : fenêtre 3 × 3 ou 5 × 5). Etant donnée une image I à niveaux de gris, le filtre médian transformera I en une image J à niveaux de gris, telle que pour tout pixel p, le niveau de gris $J(p)$ est la médiane des niveaux de gris $I(q)$ des pixels q dans la fenêtre $W(p)$:

$$J(p)_{W(p)} = \text{med}\,(I(q) \mid q)$$

Notons que ce calcul de $J(p)$ se fait en parallèle, en d'autres termes le calcul en un pixel p n'influe pas sur le calcul en un pixel voisin q. Vu que la médiane, en tant que mesure statistique, représente une alternative à la moyenne, le filtre médian constituera une forme de lissage qu'on peut utiliser à la place du lissage linéaire. Ce filtre va avoir pour effet de supprimer le bruit impulsif (encore appelé poivre et sel) c'est-à-dire tous les pixels qui ont un niveau de gris trop élevé ou trop faible par rapport à ses voisins proches.

La seconde étape du pré-traitement consiste à calculer l'histogramme de niveaux de gris du volume IRM et de modéliser, à partir de cet histogramme, une courbe adaptative de façon à déterminer un seuil correspondant aux hypersignaux des capteurs EEG (Figure 24). Cette étape permet de détecter de façon automatique les capteurs EEG sur les images IRM quelque soit les conditions d'enregistrement de la séquence. En effet, l'histogramme peut varier d'un examen à un autre même si la séquence IRM est identique. Par conséquent, le calcul de ce seuil adaptif permet à l'algorithme d'ajuster automatiquement sa détection.

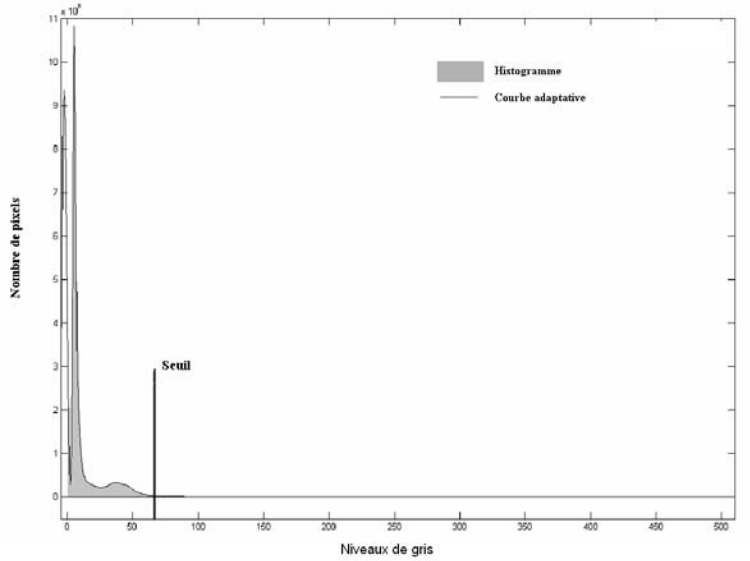


Figure 24 : Histogramme de niveaux du gris du volume IRM avec calcul automatique du seuil grâce au calcul de la courbe adaptative.

A l'issu de ce seuillage adaptatif, le volume IRM ne contient plus que les hypersignaux correspondant aux marqueurs et quelques pixels bruités persistants. De façon à isoler ces hypersignaux et éliminer le bruit, des opérations de morphologie mathématique (ouverture et fermeture) sont utilisées. Ainsi tous les voxels bruités qui apparaissent en hypersignaux et qui sont trop petits pour correspondre à un capteur sont supprimés.

3.2.2 La détection automatique

La deuxième étape de l'algorithme consiste à construire une maillage convexe selon la méthode de triangulation de Delaunay (Boissonnat J-D et al., 1986 ; Ernst P et al., 1996). Ce maillage 3D est calculé de façon à obtenir la plus petite enveloppe de l'espace géométrique contenant l'ensemble des points détectés (Figure 25).

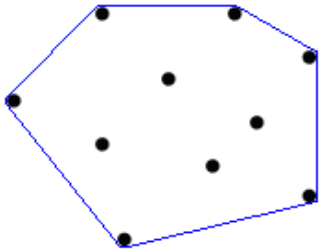


Figure 25 : Exemple de maillage convexe 2D comprenant l'ensemble des points de cet espace géométrique.

Le maillage 3D, obtenu grâce à cette méthode, est constitué d'un ensemble de facettes où chaque intersection représente un marqueur IRM détecté. Par ce procédé de triangulation, il est possible d'éliminer tous les faux positifs qui se situeraient à l'intérieur de la coque c'est-à-dire dans la tête du sujet.
Etant donné qu'il existe une distance entre le centre du marqueur IRM et l'électrode, il est nécessaire d'appliquer une correction mathématique pour obtenir les coordonnées spatiales des capteurs. Pour se faire, l'algorithme doit calculer les vecteurs unitaires dont l'origine se situe au niveau de chaque marqueur détecté et dont l'orientation est perpendiculaire à la surface du maillage.
Pour se faire, chaque normale en un point vertex *Vi* est calculée de la manière suivante :
Une sphère de rayon arbitraire est centrée sur chacun des vertex de la coque puis, l'ensemble des points d'intersection entre cette sphère et les tétraèdres adjacents au vertex sont relevés.
Par analyse en composante principale (ACP), une normale est calculée à partir de la surface définie par ces points d'intersection. Cette normale est alors ajustée sur le vertex considéré (Figure 26).

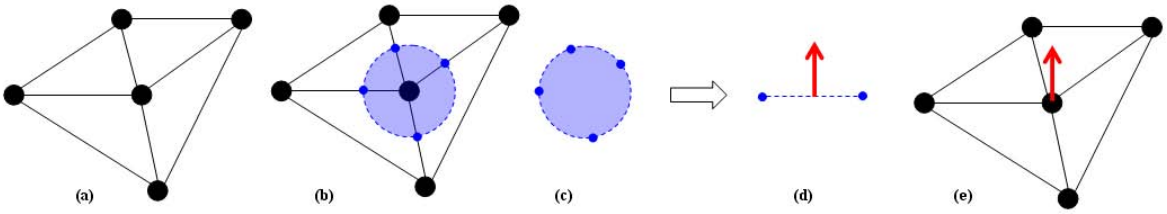


Figure 26 : Exemple illustrant la méthode de calcul de la normale en un point d'intersection du maillage 3D. Si on considère une pyramide (a), on centre alors une sphère de rayon arbitraire sur le vertex (b) et on obtient un ensemble de 4 points d'intersection formant ainsi une surface (c). La normale à cette surface est alors calculée (d) puis transposée sur le vertex considéré (e).

Une distance de 8mm, équivalente à la distance entre le centre du marqueur et l'électrode EEG, est alors soustraite dans la direction inverse des normales calculées précédemment. Ainsi, par cette projection orthogonale en tout point du maillage, on obtient les coordonnées spatiales des capteurs EEG de surface (Figure 27).

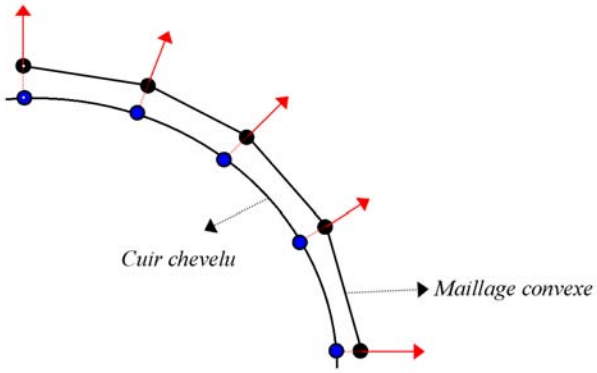


Figure 27 : Exemple d'une partie du cuir chevelu d'un sujet où on peut distinguer le maillage convexe passant par le centre des marqueurs IRM (points noirs). Grâce aux calculs des normales à ces points (flèches rouges), nous avons soustrait 8 mm dans la direction opposée pour obtenir les coordonnées des capteurs EEG (points bleus).

Pour obtenir les coordonnées dans l'espace anatomique de l'individu (Nasion, Pre-auriculaire droit et gauche), chacun de ces repères anatomiques est localisé manuellement et introduit dans un fichier texte. Ce fichier sera alors automatiquement lu par l'algorithme qui transformera les coordonnées obtenues dans le repère anatomique du sujet considéré.

A ce stade, il est possible de vérifier la qualité de la détection en visualisant les images IRM à partir de l'interface utilisateur. Si des marqueurs ne sont pas détectés (faux négatif), ou en excès (faux positif), il est possible de modifier manuellement les points repérés (retrait ou ajout).

3.2.3 La labellisation automatique

La troisième étape de traitement de l'algorithme automatique va consister à projeter les coordonnées estimées dans l'étape précédente sur un ellipsoïde.
Avant cette projection, les 4 capteurs temporo-basaux (FT10, P10, FT9, P9) sont facilement identifiés et retirés de la liste des capteurs détectés. Ce processus permet de simplifier la projection et par conséquent la labellisation.
Ensuite un ajustement géométrique de l'ellipse est réalisé afin de la faire correspondre avec le schéma du système international 10/10. Cette étape va alors autoriser la labellisation automatique de chacun des points grâce au tri des coordonnées spatiales (x, y, z). L'algorithme commence alors par chercher la couronne la plus externe du schéma 10/10. Cette couronne comprend les électrodes suivantes : « Fpz - Fp2 - AF8 - F8 - FT8 - T8 - TP8 - T8 - TP8 - P8 - PO8 - O2 - Oz - O1 - PO7 - P7 - TP7 - T7 - FT7 - F7 - AF7 - Fp1 ». Une fois cette étape effectuée et les points labellisés, l'algorithme va supprimer la couronne la plus externe de la liste. Dans un second temps, la labellisation se fait en opérant ligne par ligne, d'avant en arrière et de gauche à droite de la tête en commençant par la ligne « AF3 - AFz - AF4 » et en terminant par « PO3 - POz - PO4 » (Figure 28).

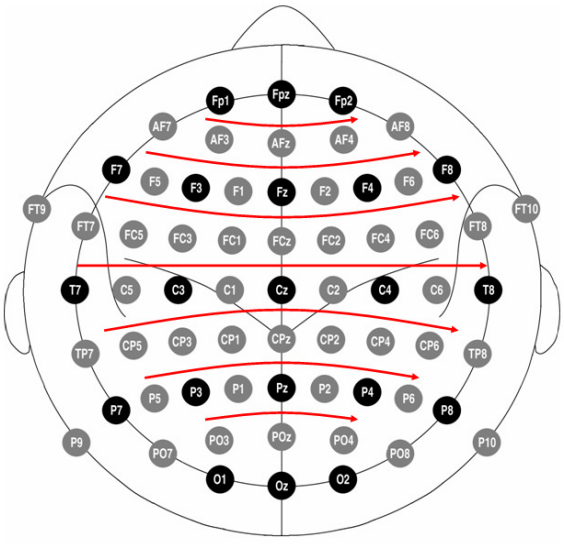


Figure 28 : Projection plane du système international 10/10 (Adapté de Oostenveld et al., 2001). L'algorithme grâce à un procédé de tri des capteurs en fonction de leurs coordonnées spatiales (x, y, z) va alors labelliser automatiquement chaque capteur selon les flèches rouges.

Par ce procédé, chaque coordonnée sera labellisée en fonction de sa position géographique sur le scalp.

3.3 L'examen d'EEG Haute Résolution

Cet examen clinique repose sur la mise en place technique et méthodologique de différents outils dont un logiciel de localisation de source qui permet notamment l'utilisation de modèles biophysiques et la résolution du problème inverse. Dans le cadre de nos études, nous avons utilisé le logiciel de localisation de source Advanced Source Analysis (ASA) développé par la société ANT (Enschede, Hollande). Cet outil a d'ailleurs fait l'objet d'un manuel d'utilisation que j'ai réalisé et qui sert de référentiel pour les techniciens EEG du Service de Neurologie du CHU de Nancy que j'ai formés à cette technique.

3.3.1 Le Positionnement des capteurs

Après avoir mesuré les distances nasion-inion, pré-auriculaire droit-gauche et le périmètre crânien, 64 capteurs sont positionnés sur le cuir chevelu de l'individu selon le système international 10-10 (Figure 28).
Avant chaque pose, le cuir chevelu est dégraissé grâce à une pâte ponce pour faire diminuer l'impédance de la peau. Le gel de conduction Electro-gel (ECI, Eaton, Etats-Unis) et le collodion sont introduits directement sous le capteur EEG de manière à assurer respectivement une impédance inférieure à 5kΩ et une excellente fixation. Un capteur de référence est positionné au niveau pré-frontal (FPz). Les collages ont nécessité la participation de deux personnes expérimentées pendant une durée moyenne d'environ 1h30.

3.3.2 L'enregistrement EEG HR et Potentiels évoqués

L'acquisition des signaux EEG a été effectuée respectivement durant une journée chez les patients épileptiques (après privation de sommeil) et durant une après-midi pour les sujets sains. Cette étude a été réalisée après avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de Lorraine (Annexe 3). Toutes les personnes inclues ont donné leur consentement éclairé. Pour des raisons de qualité d'enregistrement, l'enregistrement des patients s'est fait sans épreuves d'activation (hyperpnée et SLI). La numérisation du signal a été obtenue grâce à une têtière 64 voies (SD64, Micromed, France) avec une fréquence d'échantillonnage de 1024 Hz et une bande passante de 0,15 à 200 Hz. Les enregistrements des signaux EEG avec les patients et les sujets sains ont été faits dans une position allongée avec les yeux fermés afin d'éviter les artéfacts oculaires et musculaires. Les sujets ont été enregistrés dans une pièce totalement dépourvue de bruits électriques et sonores.

En plus de l'enregistrement EEG HR, nous avons réalisé, chez les sujets sains, des enregistrements de potentiels évoqués visuels (PEV) et somesthésiques (PES). Pour la stimulation somesthésique, nous avons utilisé le stimulateur électrique autonome IRES 600 (Micromed, France). 4 sites cutanés de stimulations ont été choisis à savoir les nerfs médians droit et gauche et les nerfs tibiaux droit et gauche. Le protocole de stimulation a consisté à enregistrer deux fois 500 stimulations dont l'amplitude a été fixée juste au dessus du seuil moteur (de 8 à 18mA) avec une fréquence de 3Hz. Pour la stimulation visuelle, nous avons utilisé le logiciel BQ-Evoke (Micromed, France). Nous avons stimulé les sujets en leur présentant un damier noir et blanc alternant à la fréquence d'1 Hz pendant 1min40s. L'œil droit et l'œil gauche ont été stimulés deux fois de façon alternative en prenant soin que l'œil controlatéral soit fermé. Pour l'enregistrement des signaux de potentiels évoqués somesthésiques nous avons choisi comme électrode de référence O_z et FP_z pour les potentiels évoqués visuels.

3.3.3 La sélection des événements électrophysiologiques

Deux types d'événements électrophysiologiques ont été étudiés dans le cadre de notre projet.
Premièrement, nous avons étudié, chez des patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante, des événements paroxystiques intercritiques (exemple : pointes épileptiques, ondes delta à front raide, …). Ces grapho-éléments pathologiques de début et de fin brutaux, sont généralement focalisés (c'est-à-dire ne concernant que quelques capteurs EEG) et répétés à intervalles de temps le plus souvent irréguliers.

Ils doivent avoir une amplitude au moins deux fois supérieure à l'activité de fond (Figure 29) (d'après l'EEG, de la technique à clinique, Hervé Vespignani, John Libbey, 2003).

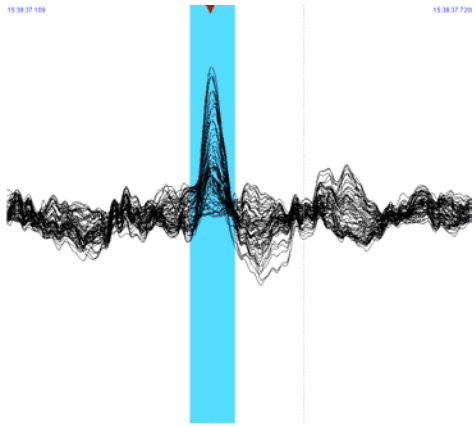


Figure 29 : Exemple de paroxysmes intercritiques où toutes les voies EEG ont été superposées. Sur cette figure, on peut noter la présence d'un excellent rapport signal/bruit puisque le paroxysme se dégage nettement de l'activité de fond.

Après avoir identifié visuellement les événements paroxystiques intercritiques, nous avons alors positionné sur ceux-ci trois curseurs à l'aide du logiciel de localisation de source (ASA software, ANT, Enschede, Hollande). Le premier curseur a été positionné sur le début de la phase ascendante du paroxysme (dépolarisation), le second curseur sur le maximum d'amplitude de l'événement et enfin le dernier sur la fin de la phase descendante (repolarisation). Le premier et le dernier curseur définissant ainsi la fenêtre temporelle d'analyse du signal.

Deuxièmement, nous nous sommes intéressés aux potentiels évoqués visuels et somesthésiques. Pour augmenter le rapport signal sur bruit de ces événements, nous avons moyenné l'ensemble des stimulations (1000 pour les PES et 100 pour les PEV) avec le logiciel System plus (Micromed France). 20ms avant et 180 ms après chaque trigger ont été conservées pour l'analyse du signal. Deux triggers (début et fin) ont ensuite été positionnés sur ces événements dans le logiciel de source. Pour les PEV, nous nous sommes intéressés à l'onde positive P100. Pour les PES des membres inférieurs, nous avons analysé l'onde négative N20 et pour les membres supérieurs l'onde P40.

3.3.4 L'enregistrement IRM haute définition

Les enregistrements IRM ont été faits sur une IRM General Electric Medical Systems (GEMS), Signa 1,5 Tesla avec l'antenne « tête » 8 canaux. Nous avons utilisé une séquence volumique en coupes frontales de l'arrière vers l'avant (Figure 30). Cette séquence a les caractéristiques suivantes :
3D T1, Echo de gradient (SPGR), épaisseur de coupe = 1,2 mm, Matrice : 192*192, FOV = 23cm. Le temps d'acquisition de cette séquence est de 13min07sec avec un TR (Temps de répétition) de 20msec, un TE (Temps d'émission) de 3ms et un angle de bascule de 35°.
Ces caractéristiques permettent d'obtenir un voxel isotrope, en l'occurrence cubique (1,2*1,2*1,2), ce qui augmente l'efficacité de la segmentation lors de la modélisation du volume conducteur. Dans le cas contraire, des difficultés peuvent être rencontrées lors des différentes opérations de morphologie mathématique (dilatation, érosion, ouverture, fermeture) à réaliser pour segmenter les différentes structures cérébrales (variation anisotrope du modèle).

Les coupes IRM doivent être placées de manière à ce que le volume englobe l'ensemble de la tête d'une oreille à l'autre et de la base du cou jusqu'au vertex. Il est conseillé de prendre un volume un peu plus grand pour éviter la présence d'artéfacts de repliement.

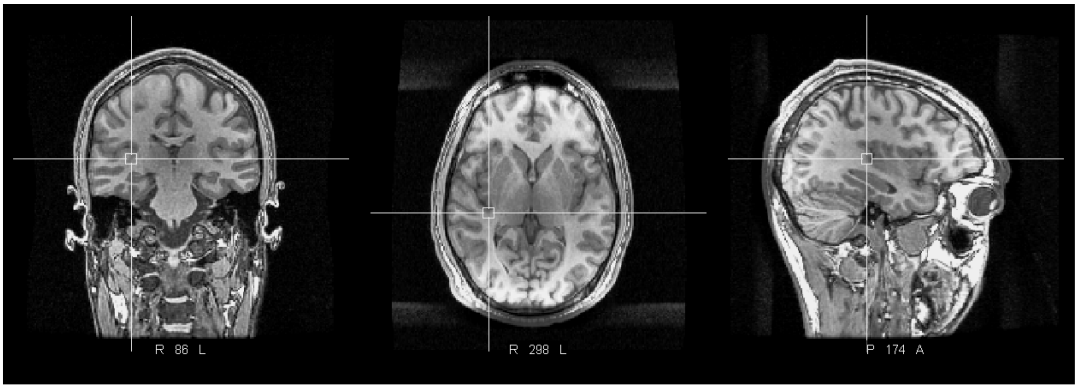


Figure 30 : IRM anatomique haute définition selon les trois plans de coupe frontal, transverse et sagittal (de gauche à droite).

3.3.5 Le repérage spatial des capteurs

3.3.5.1 La numérisation électromagnétique

Cette première méthode a consisté à repérer les capteurs grâce à un système de numérisation électromagnétique Fastrack (Polhemus, Colchester, Etats-Unis). Le principe de ce système consiste à repérer la position de chacune des électrodes à l'aide d'un champ électromagnétique généré par un transmetteur positionné juste devant la tête du sujet (distance tête - transmetteur < 75 cm) (Figure 31). Le point numérisé est alors repéré grâce à un stylo électromagnétique et par rapport à trois émetteurs positionnés sur le scalp du patient. Ces émetteurs doivent être disposés de manière à former un triangle équilatéral pour obtenir les mesures les plus optimales (repérage par triangulation). La numérisation s'est effectuée dans un environnement dépourvu d'éléments ferromagnétiques (écrans, pièces métalliques, PC, montre, …etc.) de façon à ne pas perturber le champ électromagnétique permettant les mesures. En pratique, la numérisation des capteurs est précédée par le repérage spatial du nasion et des pré-auriculaires qui définissent ainsi le repère anatomique utilisé pour le recalage avec l'IRM. Le dispositif Fastrack effectue ce changement de repère géométrique directement à l'aide du logiciel EEtrack (ANT, Enschede, Pays-bas) que nous avons utilisé.

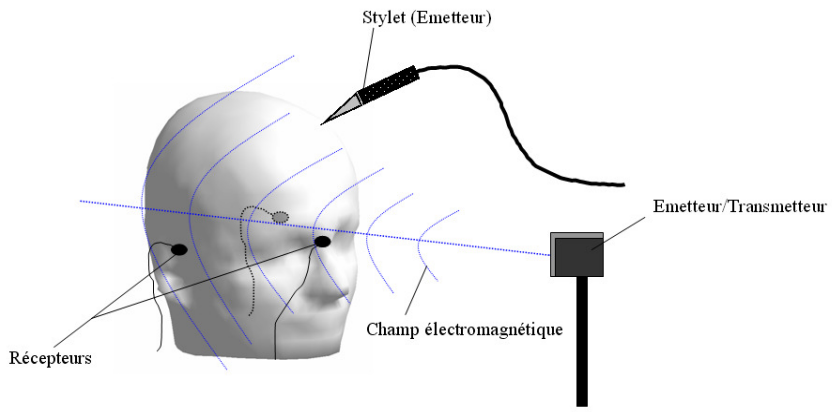


Figure 31 : Dispositif de numérisation électromagnétique Fastrack (Polhemus, Colchester, Etats-unis)

3.3.5.2 Le repérage grâce à l'IRM

La seconde méthode de repérage consiste à repérer les capteurs EEG grâce à l'imagerie par résonance magnétique. Les capteurs EEG-IRM sont laissés en place sur le cuir chevelu du sujet pendant l'examen IRM. Pour définir le positionnement des capteurs EEG en IRM, nous avons utilisé d'une part le logiciel ASA et d'autre part l'algorithme de détection et de labellisation automatique (ALLES) qui a été développé précédemment (voir chapitre III.2). Concernant le repérage avec le logiciel ASA, nous avons repéré manuellement les capteurs à l'aide d'un curseur horizontal et vertical. Une fois ce curseur positionné idéalement sur les trois coupes (axiale, transverse et sagittale), nous avons localisé le centre des marqueurs IRM grâce à une balise (cercles bleus) (Figure 32).

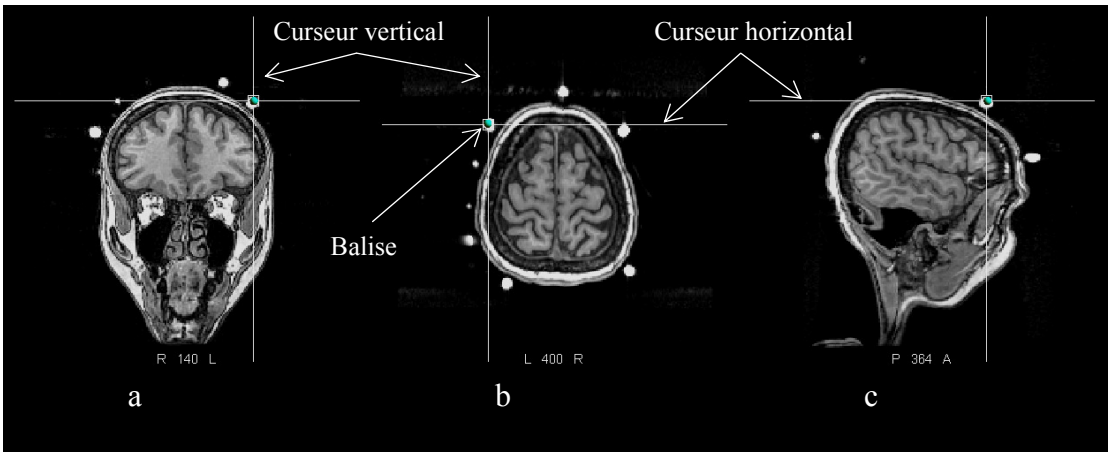
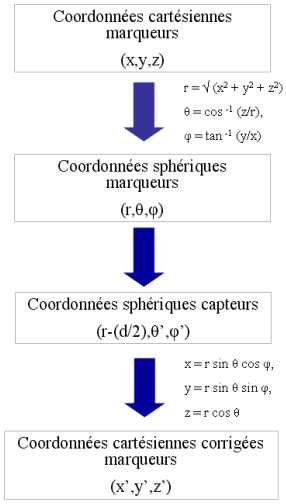


Figure 32 : Repérage manuel d'un capteur EEG à l'aide du logiciel ASA.
Une fois le curseur vertical et horizontal positionné sur le marqueur dans les différents plans de coupe IRM (a : Frontal, b : Transverse et c : Sagittal), un balise est positionnée (boule bleue).

Une correction mathématique a été ensuite appliquée à chacune des coordonnées obtenues de façon à obtenir les coordonnées des capteurs et non celles des marqueurs IRM.
Voici la méthode utilisée :



Avec :
- (x, y, z) et (r, θ, φ) respectivement les coordonnées cartésiennes et sphériques du marqueur de rayon d, localisé manuellement en IRM.
- (x', y', z') les coordonnées cartésiennes corrigées c'est-à-dire les coordonnées cartésiennes du capteur EEG de surface.

3.3.6 La modélisation des milieux de propagation de l'activité électrique

Les courants électroneurophysiologiques issus des générateurs cérébraux se propagent jusqu'à la surface du scalp en pénétrant plusieurs tissus constitutifs de la tête. Chacun de ces tissus possède une conductivité électrique particulière, qu'il faut modéliser pour localiser précisément les générateurs intra-cérébraux. Cette modélisation est basée sur la méthode des éléments frontières (boundary element method ; Hämäläinen et Sarvas, 1989) qui décrit les interfaces entre milieux de conductivités distinctes par triangulation, en utilisant de 1700 à 2000 nœuds par modèle. La première étape consiste à segmenter les images IRM c'est à dire à délimiter les contours des différents tissus constitutifs de la tête (Figure 33). Cette segmentation repose sur la sélection de pixels compris entre des seuils de niveaux de gris haut et bas. De cette façon, ce processus s'effectue sur le volume IRM selon l'intensité des pixels. Cette étape de traitement d'images a été réalisée de manière semi-automatique avec le logiciel de localisation de source ASA. Les seuils choisis ont été les suivants :

- Scalp : seuil bas entre 10 et 25 ; seuil haut égal à 255
- Cortex et Os : seuil bas entre 15 et 25 ; seuil haut égal à 120

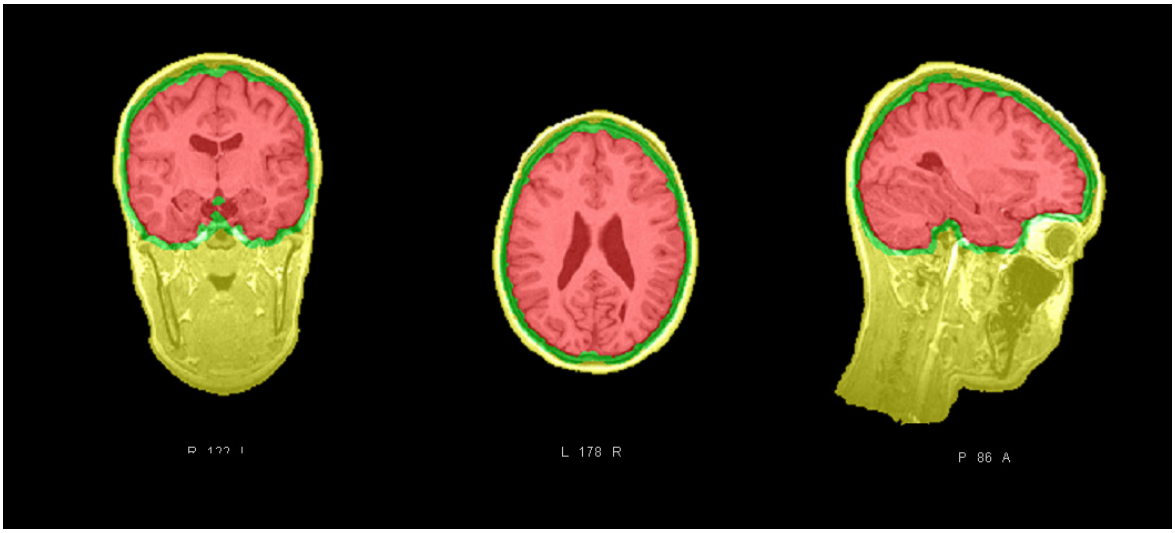


Figure 33 : Délimitation par seuillage des différents tissus constitutifs du milieu de propagation des courants électroneurophysiologiques
(en jaune : le scalp, en vert : la boîte crânienne, en rose : le cerveau).

La délimitation des contours de chacun des tissus s'accompagne de traitements de morphologie mathématique tels que l'ouverture, la fermeture, la dilation ou l'érosion. Ces processus de traitement d'images permettent la définition des enveloppes constitutives de la tête. La difficulté majeure de la modélisation de la tête réside dans l'élaboration du modèle de la boîte crânienne. En effet, du fait de sa faible épaisseur et de sa constitution hétérogène, il est difficile de délimiter les contours stricts de la boîte crânienne à l'IRM.

Par conséquent, nous avons choisi de modéliser ce tissu en dilatant plusieurs fois (en moyenne 4) le modèle du cerveau. Une fois la modélisation des milieux obtenus, le logiciel attribue alors à ces différents milieux des valeurs de conductivité électrique standard (Geddes et al., 1967) égales à 0,33 S/m pour le cortex et le scalp et 0,0042 S/m pour la boîte crânienne. Dans le cadre de cette étude, tous les modèles réalistes ont été définis dans le repère anatomique des sujets (nasion, pré-auriculaires droit et gauche) de façon à optimiser le recalage des données fonctionnelles et anatomiques.

3.3.7 Le recalage anatomo-fonctionnel

Les données EEG, par le biais du repérage spatial des capteurs, et les données IRM ont été acquises selon le même repère anatomique propre au sujet considéré (Nasion, pré-auriculaires droit et gauche). L'ensemble des informations anatomiques et fonctionnelles peut donc être superposé dans un même espace tri-dimensionnel. Cette fusion peut être contrôlée visuellement à l'aide du logiciel de localisation de source (Figure 34). Cette approche qualitative du recalage ne permet pas une mesure précise des erreurs effectuées lors de cette opération. Si un décalage se produit, des translations ou des rotations peuvent être faites grâce au logiciel de localisation de source pour optimiser le recalage. Ces mêmes paramètres de transformations doivent ensuite être appliqués aux coordonnées des électrodes. Dans la grande majorité des cas, le recalage est correct immédiatement. La nouvelle version du logiciel ASA n'offre d'ailleurs plus la possibilité de faire de telles transformations géométriques. En pratique, on réalise parfois la numérisation du massif facial (contour des orbites et du nez) pour optimiser le recalage. La principale difficulté de cette étape consiste à identifier clairement et de façon reproductible, les repères anatomiques et notamment les deux pré-auriculaires qui sont parfois difficiles à visualiser.

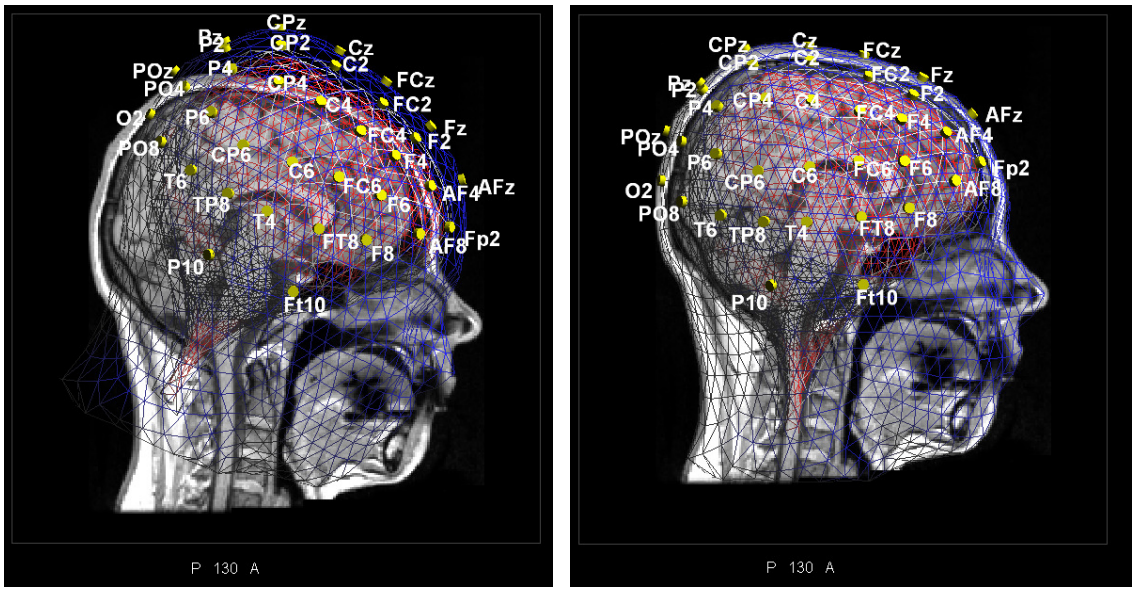


Figure 34 : Exemples de recalage anatomo-fonctionnel en coupe sagittale.
L'exemple de gauche montre un recalage incorrect dû à une erreur de repérage des repères anatomiques. L'exemple de droite montre un recalage correct avec une superposition exact des données.

3.3.8 La modélisation des générateurs cérébraux

Deux types de modélisation de source ont été utilisés dans le cadre de notre étude.
La première consiste à modéliser les générateurs par un dipôle électrique équivalent (equivalent current dipole ou ECD). Cette modélisation repose sur le principe qu'un neurone excité peut être assimilé à un système bipolaire dont un pôle est négatif (puits) et l'autre positif (source). Ce modèle est décrit plus précisément dans le chapitre 1.2.1. Le logiciel de localisation de source offre trois possibilités de modélisation pour le dipôle équivalent à savoir le dipôle fixe (fixed dipole), le dipôle rotatif (rotating dipole) ou le dipôle en mouvement (moving dipole).

A chacun de ces modèles correspond un degré de liberté autorisé pour le calcul des 5 paramètres du dipôle. Dans le cas des dipôles spatio-temporels (fixed et rotating dipole), les calculs sont effectués sur une fenêtre temporelle mais leurs positions ne varient pas. Les autres paramètres, tels que l'amplitude pour le fixed dipole ou l'amplitude et l'orientation pour un rotating dipole, sont laissés libres au cours du temps.
Dans notre cas, seul le moving dipole a été utilisé dans le sens où tous les paramètres de ce modèle entrent dans la résolution du problème inverse.
Par conséquent, nous serons capables de suivre l'évolution du dipôle au cours du temps puisque pour chaque instant numérisé (toutes les millisecondes pour une fréquence d'échantillonnage de 1 KHz), l'algorithme calculera l'ensemble des 5 paramètres du dipôle. Lorsque le moving dipole a une position invariable au cours du temps et que sa fiabilité est élevée (GOF élevé), on considère alors que la région anatomique impliquée est à l'origine de l'événement électroneurophysiologique étudié. Pour la visualisation, on donnera la position du dipôle au moment où la corrélation (pourcentage de données expliquées par le modèle) est maximale. Cette position anatomique correspond généralement au maximum d'amplitude du phénomène électrique analysé. Nous avons choisi comme position initiale pour chaque moving dipole la coordonnée (0 ; 0 ; 60) en sachant que l'axe y passe par l'axe des deux pré-auriculaires (positif du côté gauche), que l'axe x est l'axe perpendiculaire à y et passe par le nasion (positif vers l'avant) et enfin que l'axe z passe par le plan perpendiculaire à x et y et par le point 0 (Figure 35).

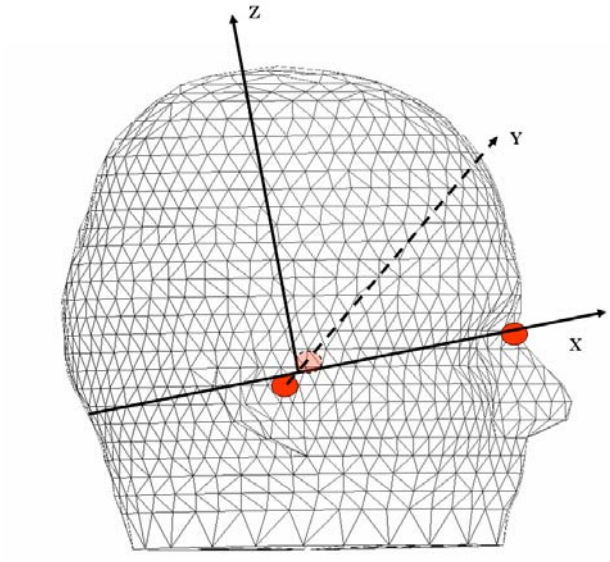


Figure 35 : Représentation du système anatomique qui définit les axes x, y et z pour la localisation de source. Les repères anatomiques en rouge, représentant le nasion et les deux pré-auriculaires, sont placés ici sur un modèle réaliste de tête.

La seconde modélisation appelée MUSIC, pour MUltiple SIgnal Classification, a été décrite par Mosher et al., en 1999. Cette méthode utilise la même modélisation que le modèle dipolaire. Une métrique composée de *n* dipôles élémentaires est placée, telle une grille, sur l'imagerie anatomique du sujet. Chaque dipôle est séparé par une distance fixe qui peut être réglée par l'utilisateur (8mm par défaut). L'algorithme calcule ensuite par analyse en composante principale le signal EEG et fournit une cartographie cérébrale dont les couleurs chaudes représentent les dipôles qui expliquent le mieux (> 95 %) le signal analysé (Figure 36).

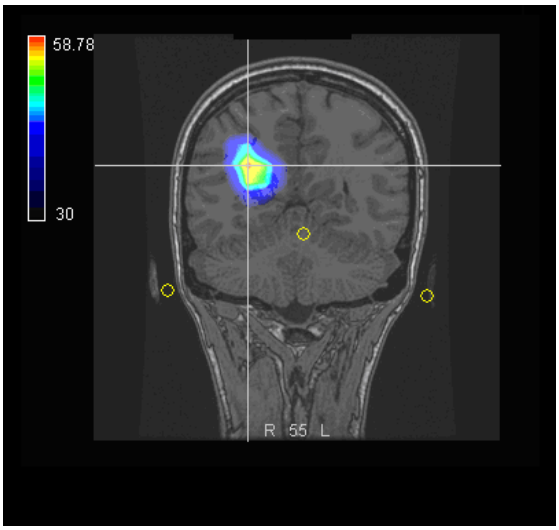


Figure 36 : Exemple d'une coupe frontale avec utilisation de l'algorithme MUSIC.

3.4 L'examen d'IRM Fonctionnelle (IRMf)

De façon à tester la compatibilité IRM de nos capteurs, nous avons aussi implémenté l'examen d'IRM fonctionnelle de façon à tester le ferromagnétisme de ceux-ci dans des conditions très sensibles. Cette mise en place a nécessité la prise en compte de plusieurs aspects allant de l'acquisition au post-traitement des images.

3.4.1 Les aspects technologiques

Comme indiqué dans le chapitre 3.3.4, toutes les images d'IRM fonctionnelle ont été enregistrées avec l'IRM 1,5 Tesla Signa (General Electric Medical Systems (GEMS), Milwaukee, Etats-Unis). Comme pour les examens d'IRM standard nous avons utilisé l'antenne tête 8 canaux.

Afin d'étudier les relations spatiales existantes entre la localisation des générateurs intra-cérébraux avec l'EEG Haute Résolution et l'IRM fonctionnelle, nous avons mis en place un système automatisé d'enregistrement et de présentation des stimuli en IRM.
Cette synchronisation entre l'acquisition des images et l'envoi des stimuli est indispensable pour le traitement des données en IRMf. Deux points primordiaux sont à prendre en compte :

- La séquence IRM et l'envoi des paradigmes doivent débuter ensemble
- Le décours temporel de la séquence et des paradigmes doit être identique c'est-à-dire que l'horloge interne des deux systèmes doit être totalement synchronisée.

Pour se faire, nous avons installé un ordinateur de stimulation « Brainwave Hardware » (General Electric, Milwaukee, Etats-Unis) sur lequel nous avons mis en place un boîtier Lumina LSC 400 (Cedrus, San Pedro, Etats-Unis) qui est relié, via son port série, à la machine IRM afin de récupérer les signaux TTL (Transistor-Transistor Logic) de l'IRM. Grâce à l'enregistrement de ces signaux TTL, le PC de stimulation se synchronise alors pour envoyer les stimuli visuels via la sortie VGA (Video Graphics Array) de celui-ci (Figure 37). Pour la génération des paradigmes, nous avons utilisé le logiciel de stimulation Neuroactivator (Sensor system, General Electric, Milwaukee, Etats-Unis).

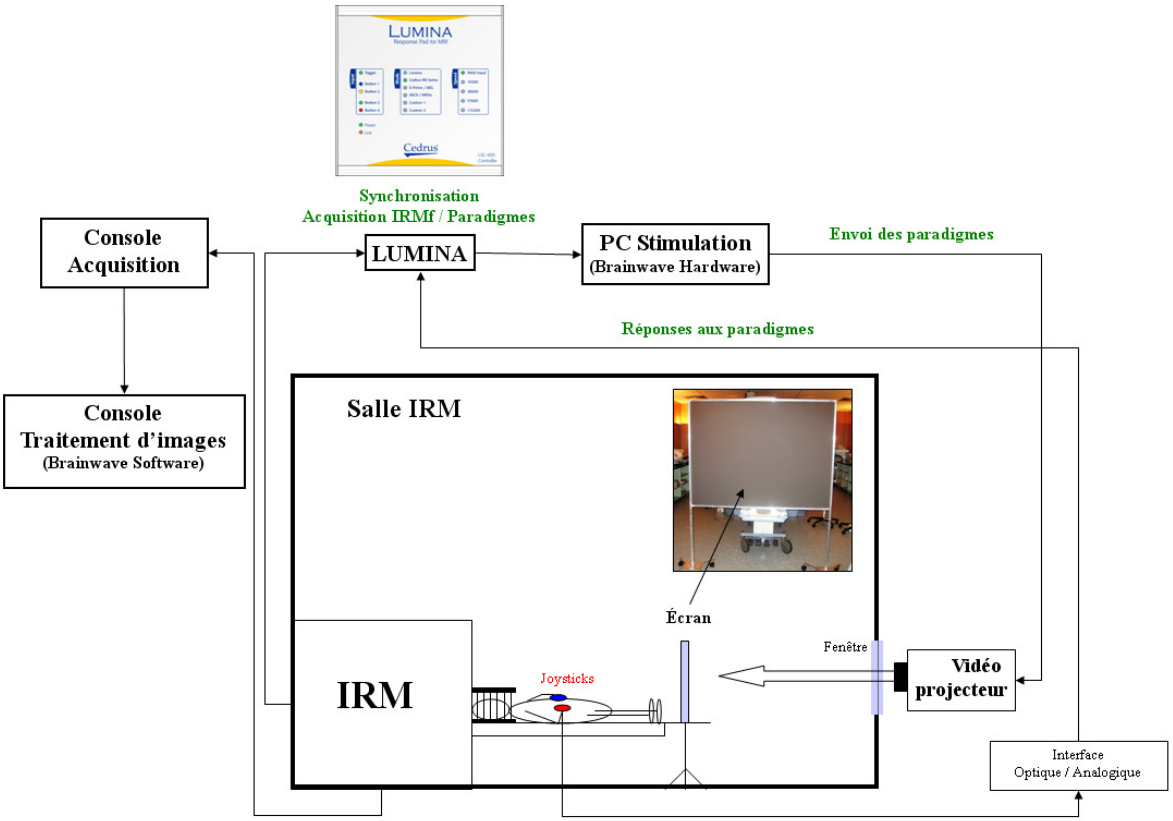


Figure 37 : Schéma synoptique global résumant l'installation technique que nous avons mise en place au CHU de Nancy.

Un vidéo-projecteur, placé à l'extérieur de la salle IRM, est positionné pendant l'examen juste devant la fenêtre de la porte d'accès. Le patient se trouve donc dans l'axe optique de l'écran, de la fenêtre et du vidéo-projecteur, ce qui permet une bonne visualisation des stimulations et évite ainsi d'intégrer le système de projection dans l'environnement IRM. Il existe néanmoins des solutions pour placer celui-ci dans la salle IRM (exemple : Centre d'IRMf, CHU La Timone, Marseille). Une des solutions consiste à enfermer le dispositif dans une cage de Faraday pourvue d'un système de focalisation (guide d'ondes) pour l'envoi des paradigmes. Les câbles du dispositif doivent eux aussi être blindés dans une gaine reliant cette mini-cage à la cage de Faraday de la salle IRM. Ce système reste néanmoins plus complexe à mettre en œuvre surtout dans la conception de la mini-cage de Faraday.
Pour optimiser l'affichage des paradigmes dans la salle IRM, nous avons disposé un écran « IRM compatible » en matériaux composite (Euroscreen, Bjurab, Suède) sur un cadre en Aluminium que nous avons usiné. Cet écran de 114 * 152 cm permet une bonne visualisation des stimuli visuels présentés même dans un environnement lumineux. Il est possible de régler la hauteur de l'écran ce qui permet un ajustement simple de sa position en cas de difficultés visuelles du patient.

3.4.2 Les aspects méthodologiques

Pour la gestion et l'envoi des paradigmes nous avons utilisé le logiciel Neuroactivator. L'ensemble des tâches que nous avons effectuées répondent à un protocole de type « bloc » qui correspond à l'alternance de deux tâches. La première tâche consiste en une phase de repos où le sujet doit fixer du regard un point à l'écran. La seconde tâche consiste en une phase de stimulation où plusieurs fonctions cérébrales peuvent être testées telles que :

- Le langage : Fluence verbale, Rimes, Dénomination d'objets (DO80)
- La mémoire : Batterie d'efficience mnésique (BEM 144)
- La motricité/sensibilité : Motricité/Sensibilité (stimulations passives) main droite et/ou gauche

Chaque bloc a une durée fixe de 25s pendant laquelle on réalise l'acquisition de 10 volumes cérébraux. Chacun de nos paradigmes contient 13 blocs (7 repos & 6 stimulations) c'est-à-dire 130 volumes. En plus de la séquence de repérage, nous avons programmé deux séquences IRM qui présentent les caractéristiques suivantes :

- 3D anatomique T1 en écho de gradient, épaisseur de coupe : 1,6 mm, matrice : 256*256, TR = 11,1 ms, TE = 4,9 ms, Champ de vue = 25*20 cm, durée d'acquisition = 2min19s
- T2* EPI entrelacé (1 3 5…2 4 6 …), épaisseur de coupe : 4,8 mm, matrice : 96*96, TR = 2,5 s, TE = 30 ms, Champ de vue = 25*25 cm, durée d'acquisition : 5 min35 s (avec 4 Dummy volumes pour obtenir la stabilité mécanique des gradients)

La première séquence permet l'obtention d'images anatomiques avec une bonne résolution spatiale alors que la deuxième séquence (dite fonctionnelle) permet d'enregistrer les informations fonctionnelles étant donné sa rapidité d'acquisition. Il est important de souligner que les images obtenues avec la deuxième séquence ont une très faible résolution spatiale ce qui impose le recalage (superposition) avec les images de la première séquence (voir étape de recalage ci-dessous). Toutes les images brutes enregistrées sont au format DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine). Plusieurs étapes de traitement d'images sont nécessaires pour arriver à la visualisation des résultats. Pour se faire, nous avons utilisé le logiciel SPM2 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UCL, Londres) qui fonctionne sous Matlab (Mathworks, version 6.5). Cet outil a fait l'objet de la rédaction d'un manuel d'utilisation pour le personnel du service de Neuroradiologie du CHU de Nancy. Ce manuel s'est fortement inspiré du manuel écrit pour SPM99 par l'équipe de Jean-Luc Anton du Centre d'IRMf de Marseille (http://irmfmrs.free.fr).

3.4.2.1 Le format des images

La première étape de pré-traitement consiste à modifier le format des images brutes car le logiciel SPM2 n'autorise que le traitement des images au format « Analyse », c'est-à-dire des images décomposées en un fichier image (*.img) et un fichier en-tête (*.hdr). Pour cela, nous avons utilisé le logiciel MRIcro (Rorden et al., 2000). Pour le traitement des données fonctionnelles, il est nécessaire de réaliser un redécoupage du fichier unique Analyse généré dans l'étape précédente. Pour cela, à partir du logiciel MRIcro, nous avons redécoupé nos acquisitions en 130 volumes correspondant aux 130 blocs d'acquisition que nous avons enregistrés (Figure 38).

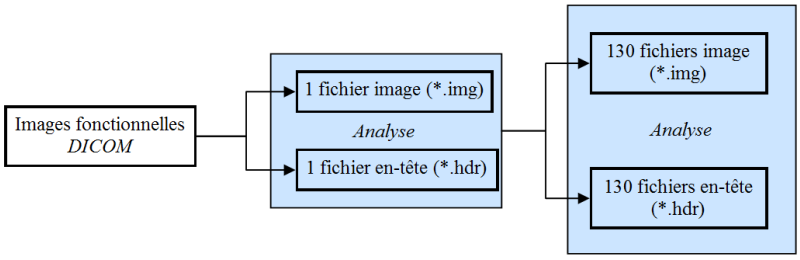


Figure 38 : Phase de pré-traitement des données d'IRM fonctionnelle avec le logiciel MRIcro. Ce logiciel permet la transformation du format DICOM en Analyse (*.img & *.hdr).

3.4.2.2 Les pré-traitements des images

Quatre grandes étapes de pré-traitement ont été effectuées sur nos études :

- *Le changement d'origine des images*

L'origine de chaque image (*.img) est un point de référence dont les coordonnées (en nombre de voxels dans le repère du format Analyze) sont codées dans le fichier en-tête (*.hdr). Cette origine est le repère principal qui permet de situer les images fonctionnelles de chaque sujet par rapport à son image anatomique. L'origine des deux acquisitions (anatomique et fonctionnelle) doit donc être placée au même emplacement physique sur les images anatomiques et fonctionnelles d'un même sujet. Cet emplacement a été choisi communément au milieu du volume cérébral ($x_{max}/2$, $y_{max}/2$, $z_{max}/2$).
Pour se faire, il faut d'abord connaître la distance (en mm) entre le centre du volume anatomique et le centre des volumes fonctionnels, en fonction des paramètres géométriques des acquisitions IRM. Ces paramètres peuvent être calculés à partir des coordonnées des coupes extrêmes des différents volumes. Une fois que l'on connaît cette distance D en mm puis en voxels, il faut décaler l'origine de l'image anatomique.

Exemple : Supposons un volume anatomique de 124 coupes axiales de 256*256 voxels chacune, d'une épaisseur de 1,5 mm. D'autre part, supposons que la position de la coupe la plus haute du volume anatomique était S134,5 (134,5 mm au-dessus du 0 dans le repère propre à GEMS) et que la position de la coupe la plus basse était I50 (50 mm au-dessous du 0 dans le repère propre à GEMS). Le centre physique du volume anatomique est donc obtenu par le calcul suivant : C_a (mm) = (134,5 + (-50))/2 = 42,25 mm au-dessus du 0.
Si on applique la même méthode avec les images fonctionnelles et qu'on obtient à titre d'exemple un centre physique C_f = 116,25 mm au-dessus du 0., la distance entre le centre des volumes fonctionnels et le centre du volume anatomique est donc donnée par la relation suivante : D (mm) = C_f - C_a = 116,25 – 42,25 = 74 mm. En appliquant une règle de trois, on voit que cette distance est égale à : V (voxels) = D/e = 74/1,5 = 49 voxels.

Le centre de l'image anatomique doit donc être remonté de 49 voxels en z, et placé en x = 128, y = 128, z = 62 + 49 = 111 voxels.

En plus de ce décalage spatial, il est nécessaire d'ajuster la taille des voxels de l'image anatomique. Pour se faire il est nécessaire de calculer les rapports en x, y et z des tailles de pixels des séquences anatomiques et fonctionnelles.

Les paramètres de changement d'origine et de taille de voxels sont ensuite introduits dans l'interface du logiciel SPM2.

- *La correction du décalage temporel entre les coupes (Slice timing)*

Lors d'une acquisition fonctionnelle, les différentes coupes d'un même volume cérébral ne sont pas acquises simultanément mais successivement (soit de façon séquentiel ou entrelacé) pendant une durée égale au temps de répétition TR (Figure 39). SPM2 permet de corriger ce décalage temporel qui est néfaste pour les analyses statistiques ultérieures. Après cette étape, on pourra alors considérer que toutes les coupes d'un même volume ont été acquises en même temps. Pour chacune de nos études, nous avons choisi comme image de référence, la coupe située au milieu du volume. La correction proposée par SPM2 consiste à corriger par interpolation temporelle l'instant d'acquisition car le logiciel ne considère qu'un seul modèle statistique pour toutes les coupes.

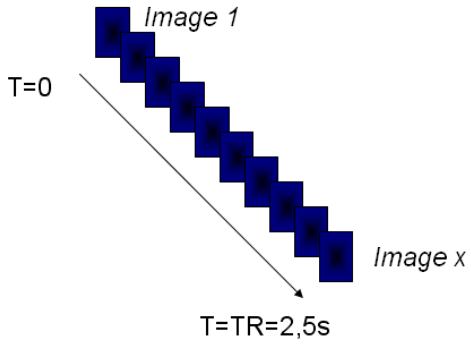


Figure 39 : Schéma présentant le décours temporel d'une acquisition d'images fonctionnelles. On peut noter à l'aide de cette figure que la première et la dernière image sont décalées dans le temps d'une valeur de TR.

- La correction de mouvement (recalage intra-modalité)

L'objectif de cette étape est de corriger les artefacts dus aux mouvements de la tête du sujet dans l'IRM, au cours de l'acquisition fonctionnelle qui peut durer longtemps. Le principe est de prendre dans chaque série une image de référence et de recaler les autres images par rapport à cette image de référence. Si ces mouvements ne sont pas corrigés, il peut en résulter des faux-positifs lors de l'analyse statistique c'est-à-dire des voxels considérés comme activés alors qu'ils ne le sont pas. Ces voxels sont souvent qualifiés d'artefacts en couronne du fait de leur situation en périphérie de la tête. Si de tels artefacts sont observés à l'acquisition, il est fortement probable que l'examen soit inexploitable et donc à recommencer. Comme pour l'étape précédente de slice timing, il est nécessaire de choisir une image de référence parmi le volume cérébral. Cette référence est généralement la coupe qui se situe au milieu du volume. Deux étapes distinctes se déroulent pendant cette phase de correction de mouvement.

i) La première consiste à estimer, pour chaque volume, les 6 paramètres de déformations rigides (3 en translation et 3 en rotation). Les valeurs estimées de déplacement sont alors stockées sous forme de matrices dans des fichiers (*.mat). Des graphiques de réalignement sont alors générés par SPM2 (Figure 40). Dans le cadre de nos études, pour que la série fonctionnelle soit considérée comme interprétable il faut que :

- les valeurs estimées soient inférieures à la taille de nos voxels (3 mm) en translation et/ou
- les valeurs estimées soient inférieures à 2° en rotation.

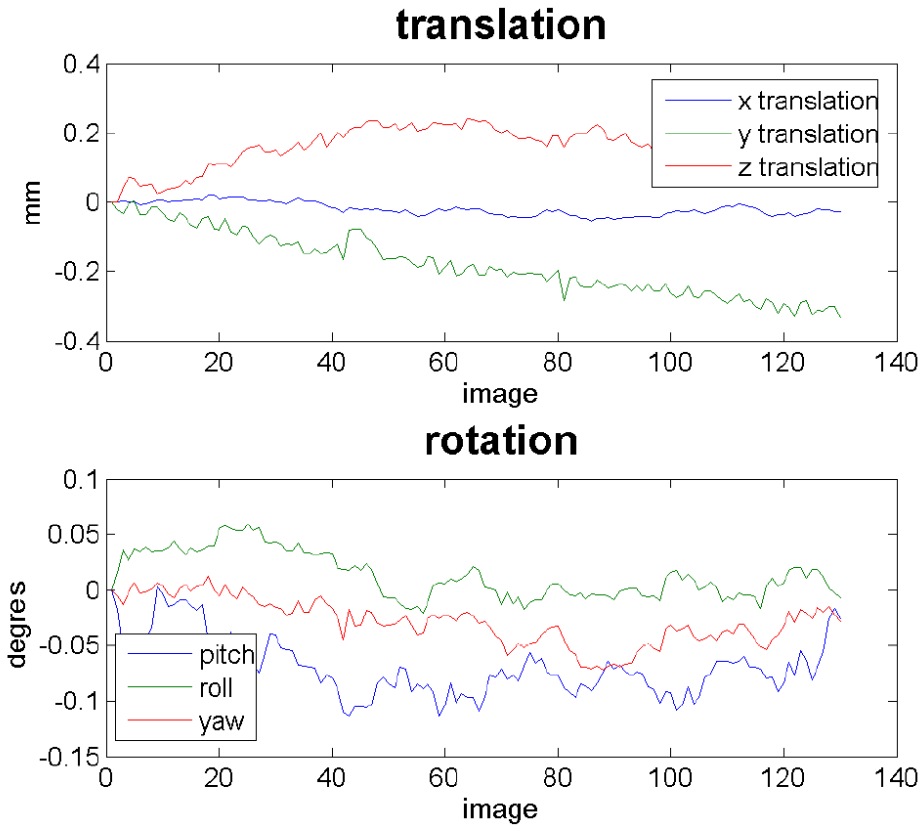


Figure 40 : Graphiques de réalignement obtenus avec SPM2. Le graphique du dessus représente les valeurs estimées de translation de la tête du patient alors que celui du dessous concerne les valeurs estimées de rotation. Concernant cet exemple, le mouvement du patient est très faible. La séquence fonctionnelle peut donc être idéalement analysée.

ii) La seconde consiste à prendre en compte les matrices calculées précédemment et à calculer par interpolation spatiale les nouvelles images corrigées.

- Le recalage inter-modalité

Cette étape va permettre de fusionner les informations anatomiques et fonctionnelles. Les séquences d'IRMf, porteuses du signal d'activation cérébrale, ont une très faible résolution spatiale c'est pourquoi, cette étape s'avère nécessaire. Dans des conditions idéales c'est-à-dire sans mouvement du patient entre les séquences anatomiques et fonctionnelles, cette étape n'est pas nécessaire. Néanmoins, nous avons choisi de faire cette étape chez tous les sujets enregistrés. En pratique, ce recalage multimodal intra-patient s'effectue en deux étapes :

i) La première étape consiste à calculer une matrice 3*3 qui correspond à la transformation géométrique de chaque image et qui met donc en correspondance cette image avec une image appelée « objet » (pour nous la séquence anatomique) et une image de référence appelée « cible » (pour nous la ou les séquences fonctionnelles). L'ensemble des paramètres de transformation est calculé de cette façon :
   a) calcul d'une transformation affine entre la première image « objet » et un modèle (template) de la même modalité, et calcul d'une transformation affine entre l'image « cible » et un modèle « template » de la même modalité ;
   b) normalisation grossière permettant de segmenter les images « objet » et « cible » en images de matière grise, matière blanche et liquide céphalo-rachidien;
   c) procédure itérative du recalage d'une ou plusieurs images « objet » de même type sur l'image cible.

ii) La seconde étape consiste à appliquer les transformations géométriques calculées précédemment aux images « objet ». De nouvelles images recalées correspondant aux volumes fonctionnels sont alors générées.

3.4.2.3 L'analyse statistique des données

Cette dernière étape va permettre de répondre aux questions posées lors de la tâche demandée et ainsi de visualiser les zones du cerveau activées par un paradigme défini. Cette étape va consister à modéliser les signaux enregistrés au niveau de chacun des voxels de l'image et de les comparer avec un modèle déterminé par l'utilisateur en fonction d'une part des caractéristiques de la séquence et d'autre part en fonction du paradigme réalisé. Cette étape complexe et importante peut se résumer simplement en quatre grandes étapes :

- La définition du modèle mathématique qui associe à chaque condition expérimentale un (ou plusieurs) régresseurs qui décrivent la forme théorique des variations du signal IRMf associé à cette condition.
- L'estimation des coefficients de chaque régresseur de manière à ce que le modèle corresponde le plus possible aux données enregistrées ou mathématiquement que la variance résiduelle soit la plus petite possible.
- La définition et l'estimation des contrastes qui permettent d'étudier l'influence des différentes conditions les unes par rapport aux autres en fonction des signaux enregistrés.

La visualisation des résultats peut se faire sous différentes formes comme une carte d'activation (Figure 41), l'évolution du signal d'un voxel en fonction du temps (plot) (Figure 42). Dans le cadre de nos études, les résultats n'ont subi aucun lissage spatial et nous avons utilisé le modèle HRF (« hemodynamic response function ») pour simuler la réponse BOLD enregistrée. Nous n'avons utilisé qu'un seul contraste du type (-1 1) pour mettre en évidence les variations entre les phases de repos et d'activité. Enfin, du point de vue statistique, nous avons toujours testé notre hypothèse de départ (H_0) avec un test de Student (t) dont la valeur de p était égale à 0,001 (z = 3). Ceci signifie que les activations obtenues sur nos cartographies cérébrales ne sont pas dues au hasard mais à une différence significative (au seuil de 0,001) des signaux enregistrés pendant la phase de repos et d'activation.

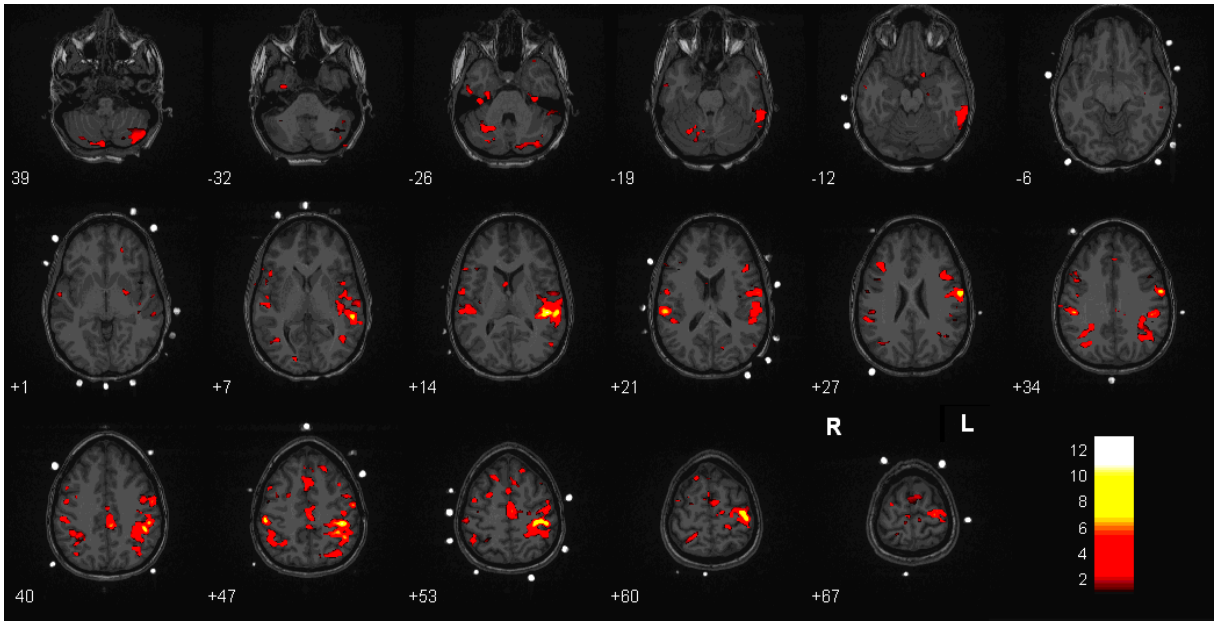


Figure 41 : Carte d'activation obtenue au terme du traitement des données d'IRMf (convention radiologique).

Vous pouvez observer sur ces cartes d'activation en coupe axiale les zones activées lors d'une stimulation motrice de la main droite. Cette stimulation correspond à l'ouverture et à la fermeture de la main (mouvement de préhension) au rythme de 1Hz imposé par une séquence vidéo montrant un métronome. Le mouvement de la main est contrôlé visuellement par l'expérimentateur lors de l'examen.

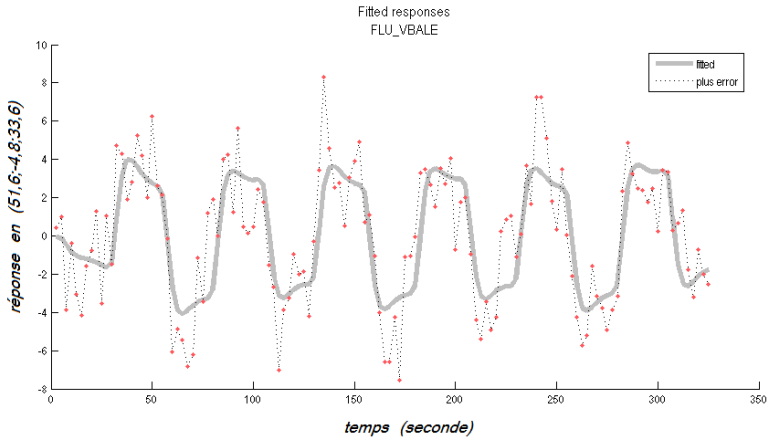


Figure 42 : Décours temporel du signal d'un voxel appartenant à une zone activée. Ce signal (en pointillé) est en parfaite corrélation avec les phases de repos et de stimulation demandées. En effet, on observe bien sur la courbe estimée (en gris foncé) une diminution relative du signal pendant les phases de repos (0-25, 50-75, 100-125, 150-175, 200-225, 250-275, 300-325) et une augmentation relative pendant les phases de stimulation (25-50, 75-100, 125-150, 175-200, 225-250, 275-300).

3.5 Etude sur fantôme IRM

Pour valider notre nouvelle méthode de repérage des capteurs en IRM, nous avons disposé 64 prototypes de nos nouveaux capteurs EEG-IRM sur un fantôme de tête. Ce fantôme IRM est rempli d'une solution saline et présente un diamètre de 190 mm (General Electric, Milwaukee, Etats-Unis). L'ensemble des capteurs a été disposé selon le système international 10/10 (Jasper et al., 1958, Oostenveld et al., 2001) avec comme référence « anatomique » trois capteurs supplémentaires positionnés à la place du nasion et des deux pré-auriculaires (Figure 43).

a b

Figure 43 : Vue de dessus (a) et de face (b) du fantôme de tête IRM avec les 64 prototypes de capteurs EEG-IRM. Sur ces images, les marqueurs IRM n'ont pas encore été positionnés au niveau des prototypes.

Trois méthodes de repérage ont été utilisées dans le cadre de ce protocole :

a. La numérisation électromagnétique Fastrack.
b. Le repérage manuel des capteurs EEG sur les images IRM. Cette méthode repose sur l'utilisation du logiciel de localisation de source ASA (voir chapitre 3.3.5.2).
c. Notre méthode de repérage automatique des capteurs EEG en IRM (ALLES).

De façon à estimer la reproductibilité des deux premières méthodes (*a* et *b*), nous avons effectué des mesures intra- et inter-observateurs. Pour les mesures inter-observateurs, 5 opérateurs différents ont effectué le repérage spatial et pour les mesures intra-observateurs, un seul opérateur a répété l'opération quatre fois. La méthode *c* n'a pas été testée du point de vue de la reproductibilité car l'algorithme détecte automatique et de la même façon chacun des marqueurs de l'image.

Etant donné l'absence de coordonnées spatiales de référence pour nos 64 capteurs, nous avons décidé de moyenner l'ensemble des jeux de coordonnées spatiales obtenues d'une part avec la numérisation électromagnétique et d'autre part avec l'IRM. Ces deux jeux de 64 coordonnées moyennes ont alors été choisis comme référence pour quantifier les erreurs de reproductibilité.

A titre d'exemple, si on considère le repérage spatial de trois capteurs *A*, *B* et *C* de coordonnées (x_A, y_A, z_A), (x_B, y_B, z_B) et (x_c, y_c, z_c). Soit M un point de référence de coordonnées (x_m, y_m, z_m) avec x_m, y_m et z_m la moyenne des coordonnées des capteurs *A*, *B* et *C* obtenus par un même opérateur avec une même méthode de repérage.
On peut alors calculer, pour le capteur *A*, la distance euclidienne qui le sépare du point de référence grâce à l'expression suivante :

$$D_A = \sqrt{(x_m - x_A)^2 + (y_m - y_A)^2 + (z_m - z_A)^2}$$

On représentera ainsi la reproductibilité du repérage de ce point comme étant la dispersion autour du point moyen M. Pour estimer la reproductibilité du repérage de ces trois capteurs, il suffit donc de faire la moyenne des distance D_A, D_B et D_C. (Voir Figure 44).

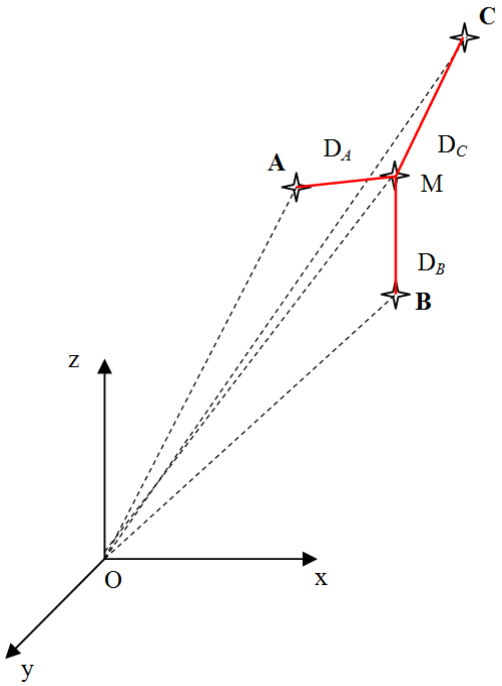


Figure 44 : Illustration de la méthode de calcul de la reproductibilité avec trois capteurs *A*, *B* et *C*. La reproductibilité représente la dispersion autour d'un point moyen M c'est-à-dire la moyenne des distances euclidiennes D_A, D_B et D_C.

Si on considère maintenant notre étude avec un jeu entier de 64 capteurs, il faut alors moyenner les 64 distances « D » obtenues par calcul pour pouvoir estimer l'erreur de reproductibilité totale. Ce qui signifie dans notre cas, qu'on obtiendra une dispersion moyenne D* pour chacun des observateurs. Un calcul de variance et d'écart-type est alors effectué sur l'ensemble des données issues d'une même méthode de repérage et d'un même observateur.

Concernant la précision des méthodes de localisation, nous avons mesuré au pied à coulisse (PAC) numérique (Digiroch, 300 mm, 0,01 mm) 15 distances physiques entre des couples de capteurs déterminés. Nous avons choisi ces couples selon trois axes différents : l'axe « antéro-postérieur », l'axe « droite-gauche » et l'axe circonférentiel (Figure 45). Ces trois orientations ont été choisies délibérément pour estimer les erreurs dans les trois dimensions x, y et z. Pour quantifier les erreurs de précision, nous avons calculé (en valeur absolue) la différence entre la distance physique mesurée au pied à coulisse et la distance calculée obtenue à partir d'une méthode de repérage. Nous avons ensuite moyenné tous les écarts obtenus par un opérateur donné avec une même méthode de repérage. Un calcul de variance et d'écart-type est alors effectué sur l'ensemble des données issues d'une même méthode de repérage et d'un même observateur.

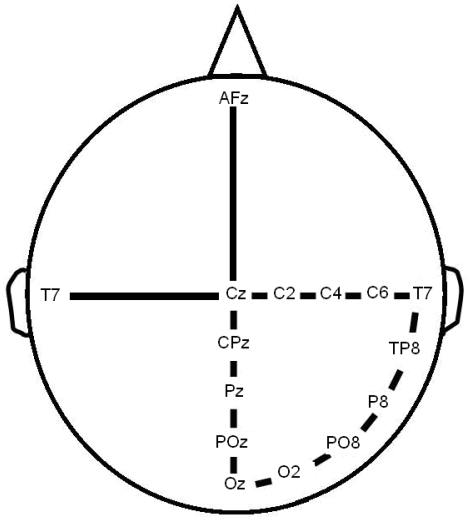


Figure 45 : Illustration montrant les mesures de distances que nous avons choisies entre les couples de capteurs. Trois orientations ont été sélectionnées :
une « antéro-postérieure », une latérale « droite-gauche » et une circonférentielle.

Ces études de reproductibilité et de précision ont fait l'objet d'études statistiques incluant des tests de Student (t) et de Concordance (ICC : Intra-Class Correlation). Les tests de Student permettront de comparer les moyennes obtenues alors que les tests de concordances permettront l'analyse de nos variances.

Les objectifs définis pour cette étude sur fantôme sont :
- Valider la compatibilité et le repérage spatial de nos capteurs en IRM
- Evaluer et comparer la reproductibilité et la précision du repérage spatial de nos nouveaux capteurs avec la numérisation électromagnétique et l'IRM (manuel et ALLES)

3.6 Etude chez l'Homme

Après avoir estimé et comparé notre méthode sur un fantôme de tête, nous avons souhaité évaluer les mêmes paramètres de reproductibilité et de repérage chez l'Homme. Pour se faire, nous avons déposé un projet sans surcoût qui a reçu un avis favorable auprès de la Commission de Protection des Personnes (CPP) de Lorraine (Annexe 3). Ce protocole inclut deux populations différentes à savoir :

- des patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante et faisant l'objectif d'un bilan pré-chirurgical.
- des sujets sains volontaires

Les patients seront recrutés parmi les patients épileptiques hospitalisés dans le service de Neurologie du CHU de Nancy. Leur inclusion dans le protocole n'a pas changé leur programme d'investigations et de traitement. Pour les sujets sains volontaires, le recrutement s'est effectué par les investigateurs de ce protocole. Tous les sujets inclus dans ce protocole ont signé un consentement éclairé.

3.6.1 Etude chez des patients épileptiques

Les patients inclus dans cette étude présentent tous une épilepsie partielle pharmaco-résistante et font l'objet d'un bilan pré-chirurgical qui comprend un enregistrement vidéo-EEG, un enregistrement IRM anatomique, une scintigraphie cérébrale inter- et per-critique, une tomographie par émission de positons et un bilan neuropsychologique.
L'autre critère d'inclusion concerne la présence d'événements paroxystiques intercritiques sur les enregistrements vidéo-EEG préalablement faits par le Service de Neurologie. Cette population comprend 18 patients dont 6 femmes avec une moyenne d'âge de 33,8 ans (18 - 47 ans).
Le protocole a consisté à faire :

- un enregistrement d'EEG HR (voir chapitres 3.3.1 et 3.3.2),
- un enregistrement IRM (voir chapitre 3.3.4),
- deux numérisations électromagnétiques par trois opérateurs différents
- 15 mesures de distances physiques (voir chapitre 3.5)

Toutes ces étapes se sont déroulées lors d'une même journée. Les prototypes de capteurs EEG-IRM ont été laissés en place sur le cuir chevelu des patients pendant l'examen IRM. Toutes les précautions ont été prises pour ne pas générer de contraintes mécaniques au niveau du cuir chevelu afin d'éviter tous déplacements des capteurs.
La reproductibilité et la précision du repérage spatial avec la numérisation électromagnétique et notre méthode ALLES ont été évaluées de la même façon que pour le fantôme (voir chapitre 3.5). Les données issues du repérage spatial ont fait l'objet d'études statistiques avec des tests de Student (t) et des calculs de concordances (ICC).

Pour chaque patient, nous avons sélectionné visuellement 10 pointes intercritiques que nous avons ensuite analysées avec le logiciel de localisation de source ASA. Nous avons utilisé deux types de modélisation à savoir le modèle de dipôle équivalent (« moving dipole ») et le modèle MUSIC.

De façon à estimer les erreurs liées à l'utilisation de notre nouvelle méthode de repérage, nous avons analysé les mêmes pointes intercritiques avec les coordonnées obtenues d'une part avec la numérisation électromagnétique et d'autre part avec notre méthode ALLES. Pour quantifier ces erreurs, nous avons calculé la distance séparant le modèle dipolaire obtenu avec le système Fastrack puis avec notre méthode. Nous avons utilisé la modélisation dipolaire pour sa précision car elle fournit une localisation très précise en x, y et z à la différence de la modélisation MUSIC qui utilise une matrice prédéfinie.
A titre d'exemple, si on analyse une pointe intercritique avec les coordonnées du système de numérisation électromagnétique et qu'on obtient un dipôle D_N de coordonnées spatiales (x_n ; y_n ; z_n) et que pour cette même pointe avec les coordonnées ALLES, on obtient cette fois un dipôle D_A de coordonnées (x_a ; y_a ; z_a), nous pouvons donc évaluer l'erreur comme étant la distance d_e :

$$d_e = \sqrt{(x_n - x_a)^2 + (y_n - y_a)^2 + (z_n - z_a)^2}$$

L'ensemble des distances d_e a ensuite été moyenné pour évaluer les différences obtenues entre l'utilisation de la numérisation électromagnétique et la méthode ALLES pour la localisation de source. Nous avons aussi estimé les variations absolues de correspondance du modèle dipolaire (Goodness of fit, GOF).
Ces tests ne nous permettront pas de dire si l'une ou l'autre des méthodes est plus précise mais ils permettront de comparer notre méthode avec celle couramment utilisée dans les centres de recherche.

3.6.2 Etude chez des sujets sains volontaires

Dix sujets sains volontaires ont été inclus dans notre étude (8 Hommes, 2 Femmes, moyenne d'âge : 28,9 ans). Ils ont suivi le même protocole que les sujets épileptiques à la différence de deux points.
D'une part, l'enregistrement EEG HR a été complété par l'enregistrement de potentiels évoqués visuels et somesthésiques. En effet, de façon à enregistrer des signaux électroneurophysiologiques exploitables en localisation de source, nous avons souhaité étudier les générateurs intra-cérébraux de signaux physiologiques liés à la vision et à la proprioception. Pour cela, nous avons dans un premier temps stimulé visuellement les sujets (un oeil après l'autre) à l'aide d'un échiquier alternant à la fréquence d'1 Hz (soit une inversion toutes les 500 ms), le point de fixation se trouvant au centre. Les sujets ont été placés à 1 mètre de l'écran avec un angle visuel de 1,2 minute d'arc. La durée de stimulation a été fixée à 1min40s. Deux stimulations successives ont été faîtes pour chaque œil.
Puis, dans un second temps, nous avons stimulé d'une part les nerfs médians au poignet et d'autre part les nerfs tibiaux en arrière de la malléole. Nous avons utilisé, pour les stimulations somesthésiques, le protocole de routine clinique à savoir des intensités de stimulation fixées légèrement au dessus du seuil moteur (en moyenne 10 mA pour les membres supérieurs et 14 mA pour les membres inférieurs) et une fréquence de 3 Hz. Pour chaque enregistrement somesthésique, nous avons contrôlé visuellement la présence de la réponse motrice (adduction du pouce ou flexion du gros orteil). La durée des stimulations a été fixée à 0,1 ms. Après avoir enregistré les signaux de potentiels évoqués, ceux-ci ont fait l'objet d'un moyennage. Pour l'analyse de ces signaux, nous avons utilisé la modélisation dipolaire et MUSIC.

Dans le cas des PES, nos analyses ont porté sur l'onde N20 pour les membres supérieurs et l'onde P40 pour les membres inférieurs. Pour les PEV, nous avons analysé uniquement l'onde P100. Les préfixes P et N désignent la polarité de l'onde, à savoir positive ou négative, le chiffre qui suit correspond lui à la latence d'enregistrement de l'onde en milliseconde.
D'autre part, l'autre différence dans le protocole se situe au niveau de la numérisation électromagnétique puisque nous avons délibérément choisi de ne pas faire d'étude de reproductibilité. En effet, nous avons enregistré suffisamment de données chez les sujets épileptiques (soit 6 fois 64 mesures chez 10 patients soit un total de 3 840 mesures de dispersion spatiale) pour pouvoir évaluer ce paramètre. Néanmoins, les mesures de distances (au nombre de 15 par sujet) ont été conservées car pas suffisamment nombreuses.
La méthode d'analyse de la précision s'est faîte de la même façon que pour les patients épileptiques (voir chapitre 3.6.1).

Nous avons évalué les performances de l'algorithme chez 10 patients en calculant les paramètres suivants :
- le pourcentage de capteurs correctement identifiés (vrais positifs)
- le pourcentage de points faussement identifiés comme un marqueur (faux positifs)
- le pourcentage de capteurs présents mais non identifiés (faux négatifs)

Une analyse s'est faite par inspection visuelle au moment de la détection des capteurs grâce à l'interface de l'algorithme. Un capteur est considéré par l'algorithme comme non identifié, lorsqu'il est insuffisamment présent sur les images (spot trop petit). L'utilisation du maillage convexe permet aussi de visualiser rapidement les capteurs manquants. Dans ce cas de figure, nous avons ajouté manuellement sur les images la position des faux négatifs après identification du spot sur l'image IRM. Cependant tous les capteurs ont toujours été repérés en IRM, seul la taille du spot varie et explique la non détection par l'algorithme.
Concernant les faux positifs, nous avons éliminé manuellement à partir de l'interface du logiciel, les marqueurs faussement identifiés comme un marqueur pour éviter de perturber l'analyse.

Les objectifs définis pour cette étude chez l'Homme sont :
- Evaluer et comparer la précision du repérage spatial de nos nouveaux capteurs avec la numérisation électromagnétique et notre méthode ALLES chez l'Homme avec un grand nombre de capteurs,
- Evaluer les performances de l'algorithme,
- Quantifier les erreurs engendrées sur la localisation de source par l'utilisation de notre méthode ALLES,
- Etudier la localisation spatiale les générateurs intra-cérébraux de PEV et PES chez les sujets sains et les générateurs de pointes intercritiques chez les patients épileptiques,
- Localiser anatomiquement (sillons, gyri, aire de Brodmann, …) les capteurs EEG à l'IRM

3.7 Compatibilité des capteurs EEG en IRMf : étude du cortex sensitif primaire

Pour valider la compatibilité de nos capteurs en IRMf chez l'Homme, nous avons réalisé des protocoles de stimulation sensitive. Les séquences Echo Planar Imaging (EPI) utilisées en IRMf étant très sensibles au ferromagnétisme, nous avons souhaité étudier par l'intermédiaire d'un protocole clinique, l'influence de nos capteurs sur les images IRMf.

Même si la nature des signaux étudiés n'est pas identique ni comparable, nous avons cherché à localiser précisément chacun des signaux (BOLD et EEG) et la congruence des deux méthodes (IRM fonctionnelle et localisation de source). L'organisation somatotopique du cortex somesthésique a été très largement décrite dans la littérature (Figure 46).

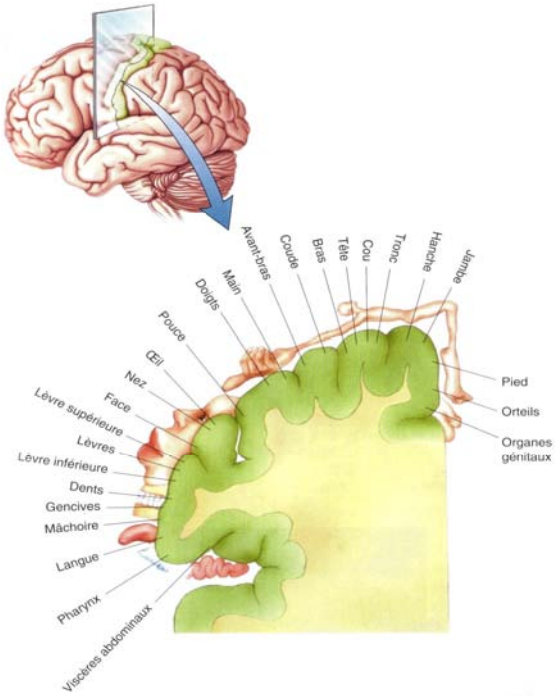


Figure 46 : Coupe frontale réalisée au niveau du cortex somato-sensoriel, au travers du gyrus post-central dans un seul hémisphère (d'après Penfield et Rasmussen, 1952, Neurosciences, Bear M, Connors B, Paradiso M, Ed. Pradel, 2001).

Nous avons réalisé, en plus du protocole décrit dans le chapitre 3.6.2, des examens d'IRM fonctionnelle chez quatre sujets sains volontaires. Les phases de stimulation ont consisté à exciter mécaniquement les récepteurs sensoriels à l'aide d'une brosse chirurgicale au niveau de :

- la paume des mains et les doigts (pouce, index, majeur) innervés par le nerf médian (3 patients)
- La voûte plantaire qui correspond au territoire innervé par le nerf tibial (1 patient)

L'acquisition et le traitement des données d'IRMf sont décrits dans le chapitre 3.4.
Pour comparer les résultats issus de ces deux méthodes différentes, nous avons d'une part analysé les coordonnées spatiales (x, y et z) de l'isocentre des clusters activés en IRM fonctionnelle et d'autre part, les coordonnées spatiales obtenues avec la modélisation dipolaire des PES. Les variations spatiales en Δx, Δy, et Δz ont été évaluées.

Pour comparer ces coordonnées, nous avons exprimé celles-ci dans le référentiel standardisé de Talairach (Figure 47). Enfin, grâce au logiciel Talairach Daemon, nous avons comparé les localisations anatomiques et les aires de Brodmann associées à chacune de ces positions.

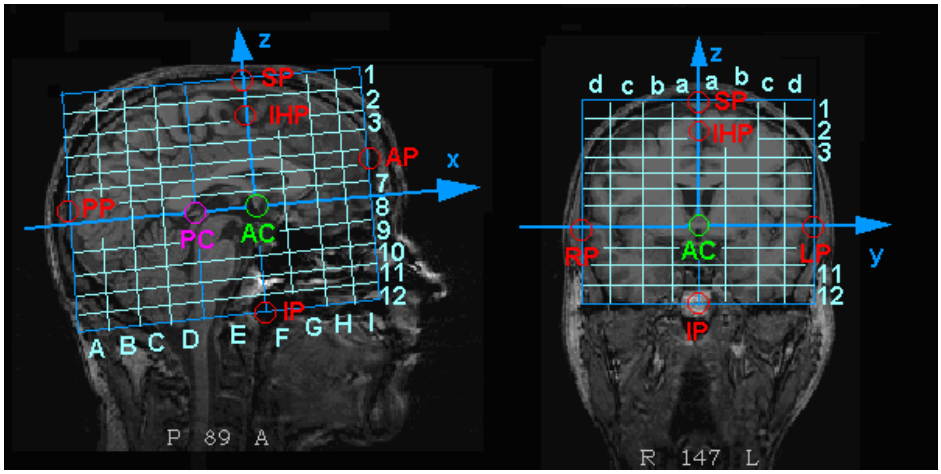


Figure 47 : Représentation en coupe sagittale (à gauche) et frontale (à droite) du référentiel de Talairach défini par 8 repères anatomiques.
L'axe x pointe vers l'avant, l'axe y vers la gauche et l'axe z vers le haut. L'origine de ce repère est située au niveau de la commissure blanche antérieure (AC).

3.8 Etude des générateurs de pointes intercritiques chez des patients présentant une épilepsie partielle postérieure

Dans le cadre de cette étude, vingt patients épileptiques pharmaco-résistants ont été inclus. Cette population est composée de 8 femmes et de 12 hommes dont la moyenne d'âge est de 37,7 ans. Parmi cette population, 9 patients présentent une épilepsie temporale, 7 une épilepsie postérieure (pariétale et occipitale), 2 une épilepsie centrale, 2 une épilepsie frontale. Pour chacun de ces patients, nous avons enregistré des paroxysmes intercritiques et étudié la localisation anatomique des générateurs de pointes intercritiques. A l'image des études effectuées chez les sujets sains, nous avons utilisé deux types de modélisation de source à savoir la modélisation dipolaire (« moving dipole ») et MUSIC. Chaque patient a fait l'objet d'hypothèses cliniques préalablement faites par l'équipe médicale et définies après analyse de la sémiologie des crises en vidéo-EEG et inspection visuelle des tracés EEG enregistrés pendant les phases intercritiques et critiques. Etant donné le nombre important d'hypothèses formulées selon le type d'épilepsie, nous avons souhaité présenter ici les travaux effectués sur les épilepsies postérieures. C'est en effet sur cette population qu'a été réalisée le plus grand nombre d'EEG-HR. Ce choix s'explique par la complexité de ces cas qui requièrent une analyse très précise de leurs anomalies intercritiques en vue de la chirurgie. A la différence des épilepsies temporales par exemple, les épilepsies postérieures nécessitent généralement des enregistrements de profondeur (SEEG) pour délimiter précisément le foyer épileptogène et définir la cartographie fonctionnelle des structures cérébrales avoisinantes. Dans notre cas, huit patients ont été étudiés en localisation de source avec enregistrement EEG HR, enregistrement IRM haute définition et repérage spatial des capteurs (ALLES).

Le tableau ci-après résume le contexte clinique pour chacun de ces huit patients :

Identification	Genre	Age	Epilepsie	Sémiologie des crises	Hypothèses électrocliniques	Fréquence des EPIC	Capteurs concernés
DOL_TO	M	27	Temporo-occipitale D	Automatismes gestuels, mâchonnements, Manifestations toniques des MS, flexions-extensions des MI	Origine sus-sylvienne operculaire D	++	PO4, PO8, P8
ENG_NA	F	37	Temporo-occipitale D	Hallucinations visuelles et chutes	Foyer pariéto-occipital D	++	PO8, P8, O2
GER_DA	F	43	Pariétale G	clonies palpébrales, déviation oculaire, posture tonique MS droit tardif	Foyer temporo-pariétal G	++	T7, TP7, P7
GRU_DI	M	48	Multifocale (occipito-temporal et frontal)	Fléchissement et déviation de la tête, abduction du MS gauche	Foyer temporal D ou foyers occipito-temporal et frontal D	+++	TP8, P8, PO8
GUY_SA	F	23	Temporo-occipitale G	Illusions visuelles, automatismes oro-alimentaires, posture tonique du MS gauche.	Foyer temporo-occipital G	+++	F7, FT9, T7 & T7, P9, P7
JAC_NA	F	43	Temporo-pariétale G	Illusions auditives, manifestations toniques des MS, crispation faciale, secousses rapides du MS gauche,	Opercule temporo-pariétal G	+	F7, FT7, T7
PER_NO	F	22	Temporo-pariétale D	pâleur, polypnée, déglutition, arrêt du langage, rupture de contact.	Foyer occipito-temporal D	+++	CP6, P6, TP8, P8
SEF_SI	F	28	Temporo-occipitale D	Déviation globes oculaires à gauche, posture tonique MS et hémiface gauche	Foyer temporo-occipital D	+++	C6, CP6, T8, TP8

MS : Membre supérieur ; MI : Membre inférieur

Tableau 1 : Contexte clinique pour chaque patient présentant une épilepsie partielle postérieure

3.9 Projection neuroanatomique des capteurs EEG en IRM

Etant donné la possibilité de visualiser la position de nos capteurs sur les images IRM, nous avons implémenté une nouvelle fonction dans l'algorithme pour localiser le point cortical le plus proche des électrodes de surface. Cette approche anatomique ne se substitue pas à la méthode de localisation des générateurs intra-cérébraux mais apporte une connaissance qui peut aider les neurophysiologistes dans l'interprétation visuelle des signaux de surface. De plus cette étude peut s'avérer utile dans les études de stimulation magnétique trans-crânienne, les enregitrements de spectroscopie proche infra-rouge (NIRS) ou encore les co-enregistrements EEG-IRMf.

Plusieurs types de travaux ont déjà été décrits dans la littérature concernant d'une part des méthodes de projection des électrodes de surface sur la surface corticale (Jack et al., 1990 ; Okamoto et al., 2005) et d'autre part qui décrivent l'anatomie sous-jacente des électrodes du système 10/20 (Okamoto et al., 2004 ; Jurcak et al., 2005). Dans le cadre de notre étude, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étendre ces connaissances à un modèle comportant beaucoup plus de capteurs en l'occurrence 64.

3.9.1 L'algorithme

Pour réaliser ce projet, un nouveau module a été intégré dans l'algorithme de détection et de labellisation automatique. A partir du maillage 3D du cerveau obtenu après segmentation des images IRM, nous avons développé en collaboration avec le Dr. Adnane Benhadid, un outil permettant de trouver le point anatomique le plus proche de l'électrode de surface. Pour se faire, après avoir introduit le maillage du cerveau dans l'algorithme et avoir détecté les capteurs, une sphère de rayon *R* est centrée autour de chaque point correspondant à un capteur de surface. La zone d'intersection entre cette sphère et le maillage du cerveau est alors sélectionnée comme région d'intérêt. L'algorithme calcule alors le centre de gravité de chacune des régions représentant une surface 3D du maillage. Ce centre de gravité peut se situer soit à l'intérieur du maillage du cerveau, soit à l'extérieur (exceptionnellement sur cette surface). L'algorithme calcule alors une droite passant par le centre de gravité obtenu et par le point représentant le capteur EEG de surface. L'intersection entre cette droite et la surface corticale est alors considérée comme le point anatomique situé exactement sur le maillage du cerveau (Figure 48). L'algorithme écrit alors dans un fichier chacune des coordonnées corticales obtenues dans le repère anatomique de l'individu considéré.

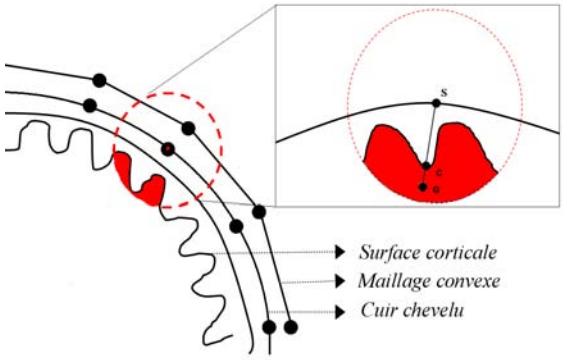


Figure 48 : Illustration de la méthode de recherche de la structure anatomique sous-jacente à un capteur de surface. Une sphère de rayon *R* est centrée autour du point représentant le capteur de surface (noté S). Le centre de gravité (noté G) de la zone de recouvrement (en rouge) entre cette sphère et le maillage de cerveau est alors sélectionné. L'intersection de la droite reliant S et G avec la surface corticale représente le point anatomique cérébral (noté C).

3.9.2 La labellisation neuroanatomique

Une fois les points anatomiques repérés dans l'espace anatomique du sujet (nasion, pré-auriculaires), nous avons transformé les coordonnées de ces points dans l'espace de Talairach (Talairach et Tournoux, 1988), de façon à normaliser les résultats de notre étude. Pour se faire, nous avons placé manuellement, grâce au logiciel ASA, plusieurs repères anatomiques sur les images à savoir (Figure 49) :

- AC : commissure blanche antérieure
- PC : commissure blanche postérieure
- IHP : point inter-hémisphérique
- AP & PP : structure cérébrale la plus en avant et la plus en arrière
- SP & IP : structure cérébrale la plus haut et la plus basse
- LP & RP : structure cérébrale la plus à gauche et la plus à droite

Grâce à la définition de ces huit points, le logiciel ASA va alors transformer l'origine et le repère géométrique. Cette opération permet donc de transformer les coordonnées fiduciales des points anatomiques vers les coordonnées de Talairach.

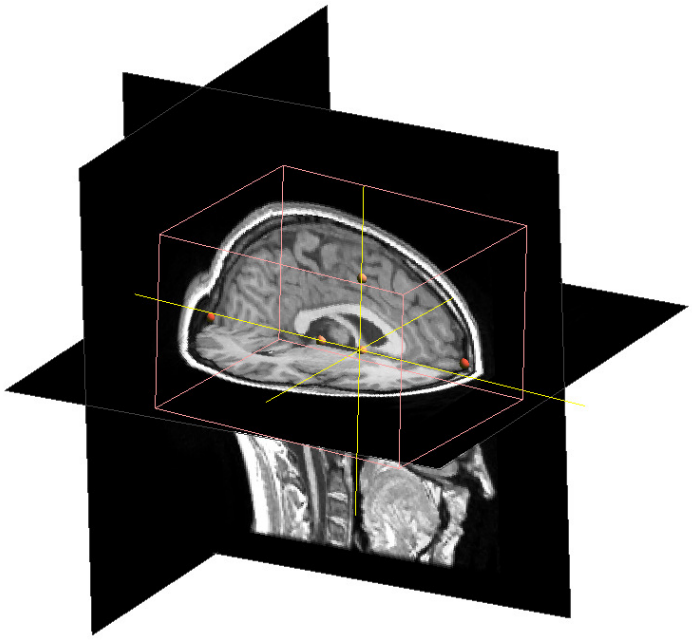


Figure 49 : Représentation tridimensionnelle (logiciel ASA) de l'espace de Talairach défini chez un sujet en IRM.

Les coordonnées de Talairach obtenues sont ensuite introduites dans le logiciel Talairach Daemon version 2.0 (http://ric.uthscsa.edu/resources, Fox M, Uecker A). Ce logiciel automatisé permet d'obtenir le nom des structures anatomiques et les aires de Brodmann en rapport avec les coordonnées issues de l'algorithme. Chaque position anatomique non labellisée par le logiciel (exemple : au niveau de la fissure inter-hémisphérique c'est-à-dire les électrodes portant un suffixe « z ») a fait l'objet d'une identification visuelle par un neuroradiologue expérimenté. Pour cette étude, nous avons choisi 16 sujets ne présentant aucune anomalie morphologique à l'IRM. Après avoir analysé individuellement chaque individu, nous avons moyenné l'ensemble des coordonnées de Talairach obtenues dans cette population. Cette étape est rendue possible par l'utilisation d'un référentiel standardisé (Talairach). Pour chaque capteur, nous avons donc calculé une position anatomique moyenne, un écart-type autour de cette position et la répartition en pourcentage des aires de Brodmann.

La mise en œuvre de l'Atlas a été réalisée en introduisant les coordonnées moyennes obtenues pour chacun des capteurs dans l'outil informatique disponible en ligne sur le site International Neuroimaging Consortium (INC, http://www.neurovia.umn.edu).

Les objectifs définis pour cette étude chez l'Homme sont :

- Référencer et labelliser chaque structure neuroanatomique en regard d'un capteur de surface en EEG Haute Résolution
- Elaborer un atlas de ces structures neuroanatomiques chez une population de sujets sains (n=16)
- Quantifier et caractériser la dispersion (σ) autour d'un point anatomique moyen

Chapitre IV. Résultats

4.1 Compatibilité et visibilité des capteurs EEG en IRM

4.1.1 Compatibilité en IRM

Du point de vue mécanique, nous avons noté un très bon comportement des capteurs dans l'IRM puisque nous n'avons observé aucun déplacement de ceux-ci sous l'effet du champ magnétique B_0. Aucune force d'attraction entre l'aimant de l'IRM et les capteurs n'a été observée. Du point de vue de l'imagerie, deux résultats majeurs ont pu être mis en évidence.

Le premier montre une excellente compatibilité des cupules EEG avec les séquences en Echo de gradient et en Echo Planar Imaging. En effet après inspection visuelle de plusieurs experts en imagerie, nous n'avons observé aucun artéfact et aucun hypersignal sur les images. Les cupules EEG n'entraînent pas de distorsion des images. A titre d'exemple, la figure 50 montre les résultats obtenus avec l'électrode cupule en Ag/AgCl (Réf 3331D10, MEI).

Le deuxième résultat obtenu montre une compatibilité médiocre des connecteurs qui permettent de faire le lien avec le système d'acquisition EEG (têtière). En effet, ces connecteurs, généralement constitués d'alliage de Cuivre impure, présentent des artefacts et une déformation du champ magnétique dans leur voisinage. Cette déformation s'accentue nettement avec la séquence EPI du fait de la grande susceptibilité magnétique de cette séquence. La figure 51 montre les résultats obtenus avec la même électrode que précédemment mais centrée cette fois-ci sur le connecteur.

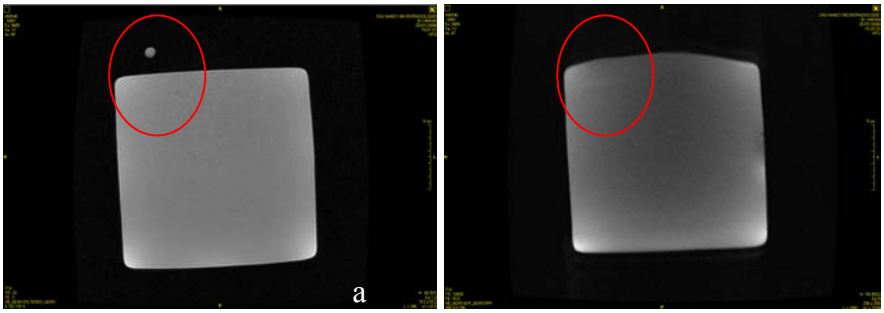


Figure 50 : Coupes axiales identiques en Echo de gradient (a) et en Echo Planar Imaging (b) centrées sur la cupule d'une électrode EEG en Ag/AgCl (Réf. : 3331D10, MEI, France). Aucun artéfact n'est visible dans la région d'intérêt (cercle rouge).

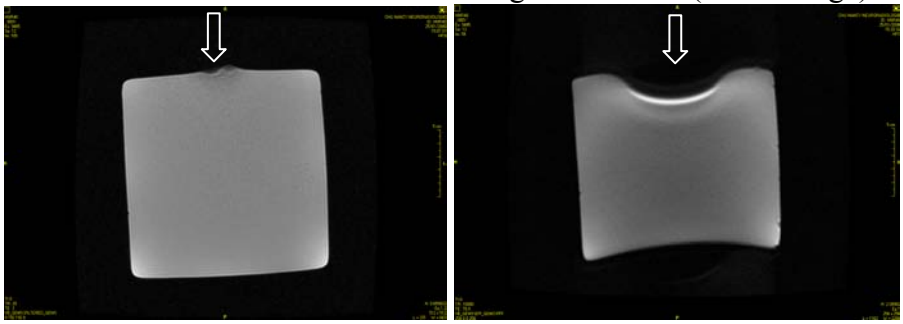


Figure 51 : Coupes axiales identiques en Echo de gradient (a) et en Echo Planar Imaging (b) centrées sur le connecteur d'une électrode cupule EEG en Ag/AgCl (Réf. : 3331D10, MEI, France).Deux artefacts de susceptibilité magnétique avec déformation de l'image sont visibles (flèches blanches) sur ces clichés.

Les trois autres capteurs testés ont présenté les mêmes résultats que l'électrode cupule EEG MEI (Réf 3331D10) à savoir une excellente compatibilité de la cupule en IRM mais une compatibilité réduite au niveau du connecteur.

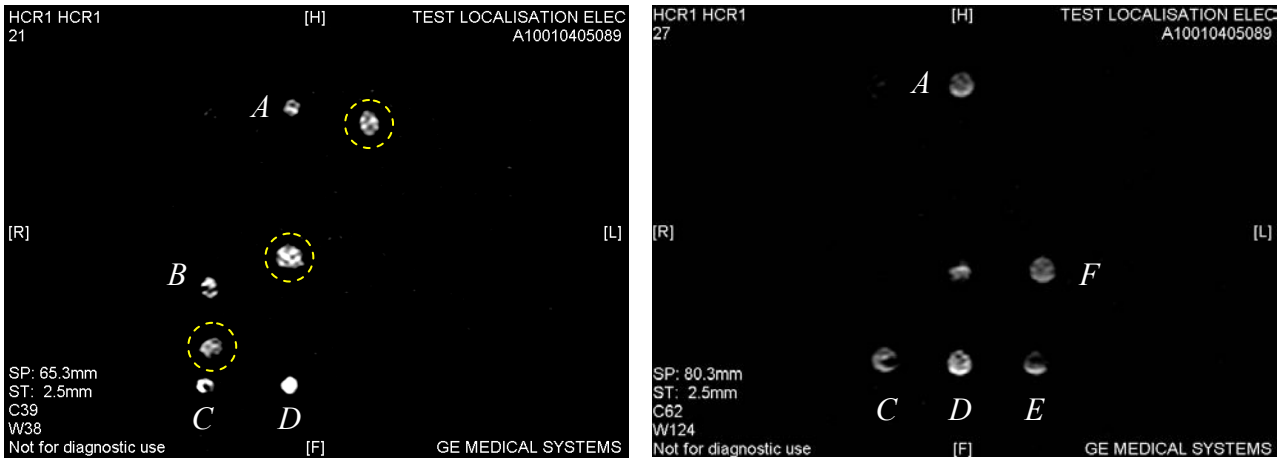
4.1.2 Visibilité en IRM

Deux types de résultats ont été obtenus en fonction du type de balisage testé à savoir soit par l'intermédiaire des gels de conduction, soit par l'intermédiaire de marqueurs externes IRM.

4.1.2.1 Les gels de conduction

Des hypersignaux en T1, témoignant du paramagnétisme de plusieurs gels à l'état naturel, ont été relevés. Voici la liste des gels de conduction qui ont émis un signal intense et dont la lettre figure sur les images IRM (Figure 52):
A : MicroTen 10 (SPM, Palerme, Italie)
B : Reegapha (MEI, Montreuil, France)
C : Electrode Cream (GE Medical System, Freiburg, Allemagne)
D : Electro-gel (ECI, Ohio, Etats-Unis)
E : Brygel HC (Brymore, Faetano, République de San Marin)
F : Zero Gel (Aspet In.Med, Quint Fonsegrives, France)
Les gels de conduction suivant sont eux complètement invisibles en IRM :
- EC2 (AstroMed, West Warmick, Etats-Unis)
- Giunta Erasmo (Micromed, Treviso, Italie)
- MicroTen 40, 50 et 60 (SPM, Palerme, Italie)

Les images IRM suivantes montrent les signaux obtenus après avoir disposé différents gels conducteurs au sein de tubes à essai :



(a) (b)

Figure 52 : Coupes frontales, selon différents plans de coupes, en Echo de gradient T1 des différents gels de conduction placés dans des tubes à essai en fonction de repères paramagnétiques IRM (cercles pointillés jaunes).
On peut noter sur ces deux coupes la présence d'hypersignaux due au paramagnétisme de certains gels (A, B, C, D, E et F).

Lorsqu'on place ces mêmes gels à l'intérieur de cupules en Ag/AgCl, on n'observe aucun hypersignal à la différence des résultats obtenus précédemment (Figure 53). Seuls les repères paramagnétiques IRM (cercles pointillés jaunes) sont visibles.

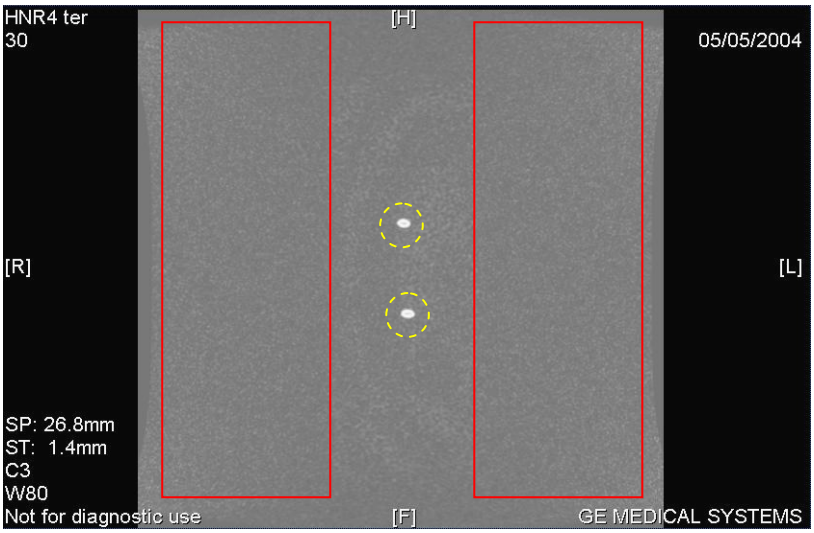
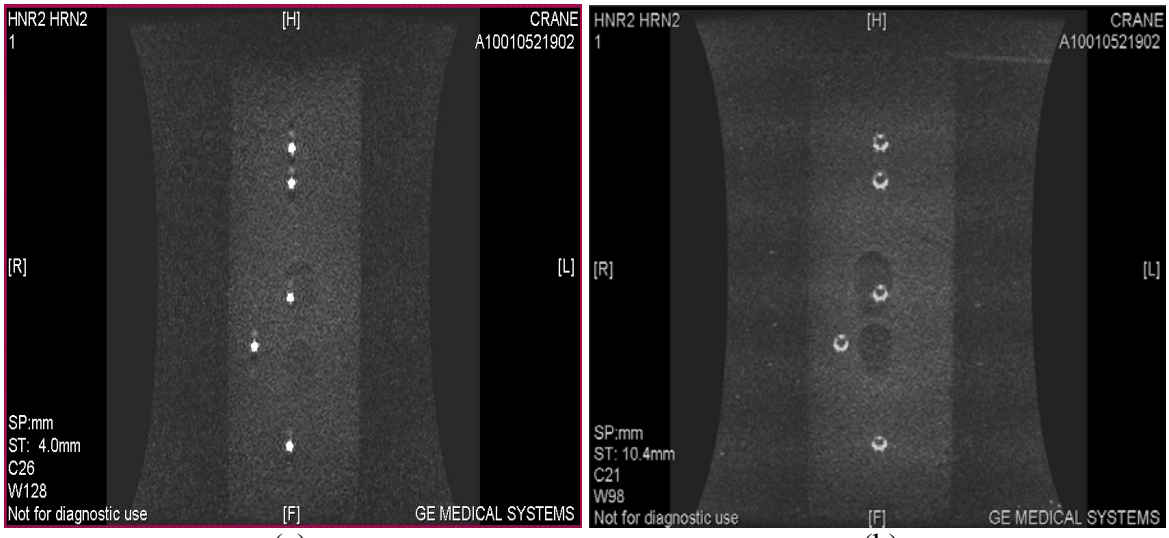


Figure 53 : Coupe frontale en Echo de gradient T1 des différents gels de conduction placés à l'intérieur de cupules EEG en Ag/AgCl. On peut noter l'absence d'hypersignaux dans les zones d'intérêt où se situent les cupules (rectangles rouges).

Il est aussi intéressant de noter que même la cupule dont le gel de conduction a été dopé avec de la vitamine E (hautement paramagnétique) n'apparaît pas en hypersignal sur les images IRM en T1.

4.1.2.2 Les marqueurs IRM

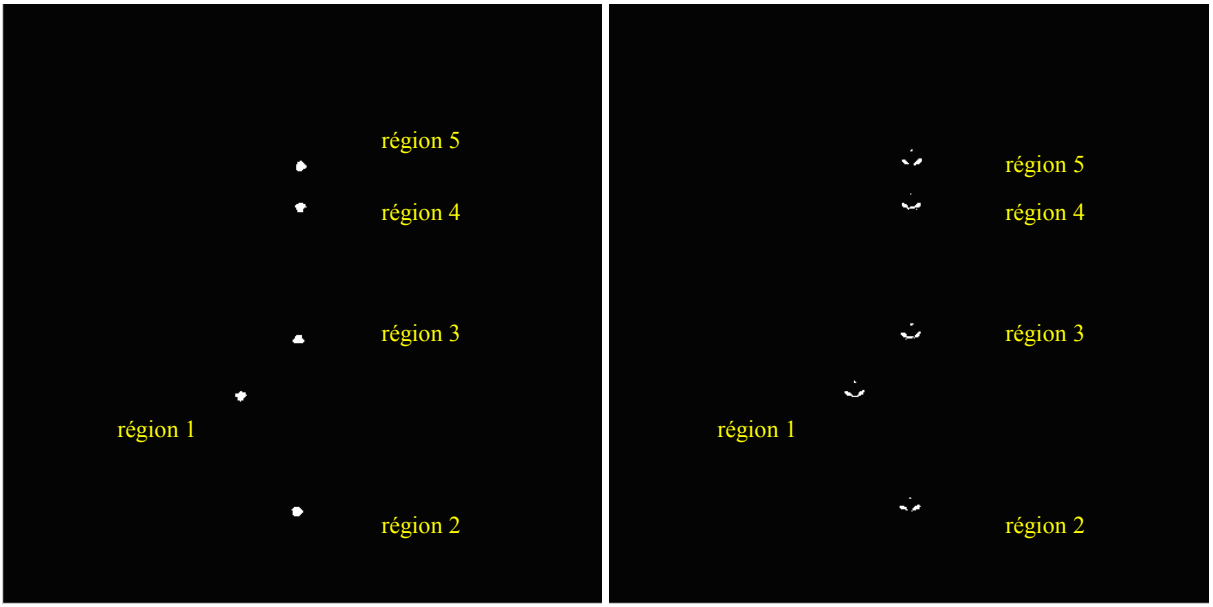
Après avoir disposé des marqueurs IRM, en l'occurrence des billes de gadolinium (BrainLab, Allemagne) et des marqueurs multi-modalitaires (IZI Medical Products, Etats-Unis), sur une plaque de plexiglas, nous avons obtenu les images suivantes avec une séquence IRM en Echo de Gradient avec Inversion-Récupération :



(a) (b)

Figure 54 : Coupes sagittales en Echo de Gradient avec Inversion-Récupération montrant les hypersignaux obtenus à gauche (a) avec des billes de gadolinium et à droite (b) avec des marqueurs multi-modalitaires.

Après traitement des images IRM avec Matlab (seuillage = 0,3), nous avons obtenu 5 régions d'hypersignaux IRM correspondant aux 5 marqueurs disposés dans l'IRM. Voici les résultats obtenus après seuillage (Figure 55) :



(a) (b)

Figure 55 : Résultats du seuillage des images IRM obtenues avec des billes de gadolinium (a) et des marqueurs multi-modalitaires (b). Cinq régions en hypersignal sont visibles sur ces images.

Chacune des régions détectées sur l'image a ensuite fait l'objet d'une localisation spatiale en x-y et d'une mesure de surface (mm^2). Voici les résultats pour les deux types de marqueurs IRM étudiés :

	Billes de gadolinium			**Marqueurs Multi-modalitaires**		
Régions	Aires (mm²)	x (mm)	y (mm)	Aires (mm²)	x (mm)	y (mm)
1	53	203	335	41	210	333
2	59	251	434	44	262	431
3	53	252	287	43	257,8	284
4	54	254	174	22	258,6	173
5	57	254	139	24	264,3	135
Moyenne	*55,2*			*34,8*		

Tableau 2 : Détection et repérage bidimensionnel des marqueurs IRM

Les surfaces détectées sont plus importantes avec les billes de gadolinium (55,2 mm^2) qu'avec les marqueurs multi-modalitaires (34,8 mm^2).

Les résultats en terme de précision montrent une erreur moyenne de 1,60 ± 1,14 mm avec l'utilisation des billes de gadolinium et de 1,47 ± 0,95 mm pour les marqueurs multi-modalitaires (Tableau 3). Concernant les mesures d'angles, nous avons relevé une erreur moyenne de 0,13 ± 0,08° avec l'utilisation des billes de gadolinium et de 0,70 ± 0,35° avec les marqueurs.

	Billes de gadolinium	Marqueurs multi-modalitaires
Erreur moyenne (mm)	1,60	1,47
Ecart - type (mm)	1,14	0,95
Erreur max	4,35	3,02
Erreur min	0,47	0,30

Tableau 3 : Comparaison entre les distances et angles physiques mesurés et les mêmes paramètres calculés à partir des coordonnées x-y des marqueurs IRM.

4.1.3 Valorisation industrielle

Grâce au soutien de la société TEA et de ses collaborateurs, deux validations industrielles ont vu le jour suite à la fabrication de nos prototypes de capteurs EEG-IRM. Ces résultats sont le fruit de nombreux essais en termes de conception, de fabrication et de validation. La première validation, qui est survenue très tôt au cours de ce projet, est la rédaction d'une enveloppe Soleau. La seconde, plus complexe, concerne le dépôt de brevet.

4.1.3.1 Enveloppe Soleau

Une enveloppe Soleau a été déposée le 15/11/05 auprès de l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI) sous le numéro « *244707* ». Ce dépôt nous a permis d'obtenir une date d'antériorité pour valider la mise en œuvre de notre nouveau capteur. En effet, grâce à celui-ci nous avons en notre possession la preuve de la date à laquelle le modèle a été créé. La durée de conservation de l'enveloppe Soleau par l'INPI est fixée à 5 ans et peut être prorogée une fois. Les déposants de notre création sont :

- Le Laboratoire IADI, INSERM ERI13 ;
- Nancy-Université ;
- Le Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy, Service de Neurologie ;
- La Société FMA, 3 rue du bois chêne le loup, 54506 Vandoeuvre lès Nancy.

Plusieurs personnes associées à ce projet ont été désignées comme inventeurs de ce capteur : Mr. Laurent Koessler, Mr. Freddy Odille, Pr. Jacques Felblinger, Pr. Marc Braun et Pr. Hervé Vespignani. Par analogie avec la compatibilité et la détection en IRM de notre capteur EEG, nous lui avons donné le nom de « capteur E**M**E**R**G**I** » dans lequel on retrouve les acronymes anglo-saxons « EEG » et « MRI ». Il faut savoir que ce document scellé et perforé au LASER ne constitue en aucun cas un droit de propriété mais peut nous permettre d'exploiter l'invention du point de vue industriel dès lors que nous possédons une antériorité par rapport à d'éventuels brevets déposés postérieurement à cette date.

4.1.3.2 Brevet d'invention français

« Capteur de signaux électrophysiologiques compatible et repérable en IRM »
Brevet Français n° 0652056. (Annexe 4)

Faisant suite au dépôt d'une enveloppe Soleau nous avons déposé, après 7 mois de mise au point et de développement, une demande de Brevet auprès du cabinet de conseils en propriété industrielle Nuss (Strasbourg, France).
Durant cette période, nous avons fait une étude de l'existant. Notre domaine d'invention se situe dans la Classification Internationales des Brevets (CIB) A61B5/055 et A61B5/0476. Le premier code CIB concerne la détection ou l'enregistrement des signaux bioélectriques du corps ou de parties de celui-ci. Le second code concerne la détection ou l'enregistrement pour établir un diagnostic au moyen d'un champ magnétique faisant intervenir la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).
Cet état de la technique a montré l'existence de 8 brevets dans le domaine de l'enregistrement EEG et IRM. Ces dispositifs sont généralement des systèmes d'acquisition EEG compatibles en IRM ou des systèmes de repérage IRM. A ce jour, aucun dispositif ne regroupant ces deux critères n'a été retrouvé.
Par conséquent, nous avons rédigé le descriptif de l'invention et les revendications liées à la protection industrielle que nous souhaitions mettre en place (voir Annexe 4). La subtilité de cet exercice a consisté d'une part à bien mettre en exergue les critères de nouveauté et d'invention liés à notre dispositif et d'autre part de ne pas trop restreindre les revendications sans quoi la copie de l'invention peut être facilitée.
Le titre que nous avons donné à notre invention est le suivant : « Capteur de signaux électrophysiologiques compatible et repérable en IRM ».
La première revendication, qui est de surcroît la plus importante, est rédigée ainsi : « Capteur de signaux électrophysiologiques, essentiellement constitué par une électrode électrophysiologique (1) munie d'une connexion électrique (2) à un câble de liaison à un appareil de d'enregistrement et/ou de traitement des signaux et d'un orifice (3) d'introduction de gel de conduction, caractérisé en ce qu'il est pourvu, en outre, d'un moyen de localisation (4) compatible avec et repérable à l'IRM. »

Cette demande de brevet d'invention a été déposée le 8 Juin 2006 sous le numéro « *0652056* ». Les organismes demandeurs et dépositaires de ce brevet d'invention sont :

- TECHNOLOGIE ERGONOMIE APPLICATIONS (SA)
  Technopôle de Nancy Brabois
  3 Rue du Bois Chêne le Loup, BP 210, 54506 VANDOEUVRE CEDEX

- NANCY-UNIVERSITE, UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY1
  Présidence de l'UHP,
  24-30, rue Lionnois, BP 60120, 54003 Nancy Cedex

- CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE de NANCY
  Direction de la Recherche et de l'Innovation
  29 Av. de Lattres de Tassigny, 54035 NANCY Cedex

Les inventeurs suivants nommés pour ce brevet d'invention sont :

- Mr Laurent Koessler, société TEA & Nancy-Universités
- Dr Louis Maillard, Centre Hospitalier et Universitaire & Nancy-Université
- Pr. Marc Braun, Centre Hospitalier et Universitaire & Nancy-Université
- Pr. Hervé Vespignani, Centre Hospitalier et Universitaire & Nancy-Université

A la suite de ce dépôt, notre demande a fait l'objet d'un rapport de recherche préliminaire au cours duquel un expert (Dr. Aronsson, Stockholm, Suede) a apprécié la brevetabilité de notre invention. Ce rapport stipule que :

- Notre dispositif est bien une nouveauté.
- Notre dispositif présente une possibilité d'applications industrielles.
- Notre dispositif ne fait pas état d'une activité inventive.

Ce dernier point est motivé par la présence de trois documents (2 brevets et une publication) jugés particulièrement pertinents en combinaison.
Le premier brevet intitulé « EEG electrode and EEG electrode locator assembly » déposé par Manoli et al., concerne un système de positionnement et d'acquisition EEG par l'intermédiaire d'une casquette (Figure 56). Le second brevet déposé par Masters et al., concerne le conditionnement et la fabrication des substances IRM (dont paramagnétiques).
Ces deux brevets, même s'ils sont très proches du domaine de notre invention, ne permettent pas à notre sens d'aboutir aisément à notre dispositif. En effet, nous avons inventé, à la différence de ces systèmes brevetés, un dispositif de maintien du capteur et du marqueur pour former un ensemble utilisable en clinique.

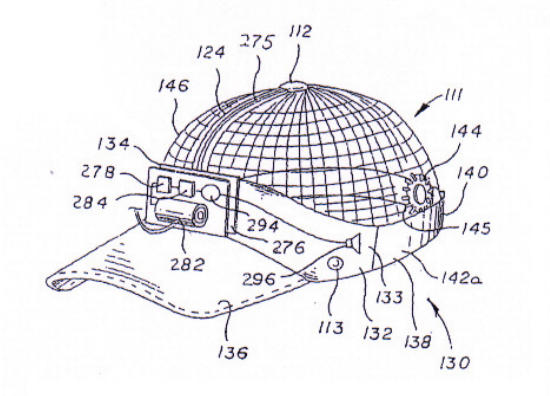


Figure 56 : Illustration du système d'acquisition et de positionnement de capteurs EEG décrit dans le brevet de Manoli et al.

La publication citée dans le rapport d'expertise concerne les travaux de Yoo et al., en 1997.
Ces travaux anciens montrent la mise en œuvre d'un capteur EEG repérable en IRM mais peu ergonomique et donc non utilisable en clinique. De ce fait, la mise en œuvre de ce capteur dans le cadre de notre application en EEG HR n'est pas envisageable. Notre dispositif de part ses caractéristiques ergonomiques (dimensions, forme, …) consiste donc en une amélioration du dispositif présenté dans cette publication qui n'a d'ailleurs abouti à aucun brevet.

Pour faire suite à ce rapport de recherche préliminaire et ainsi montrer le caractère inventif de notre capteur, nous avons envoyé à l'expert une contre-argumentation qui reprend les points notés ci-dessus. De plus, nous avons modifié notre première revendication en insistant sur le support usiné liant à la fois le capteur et le marqueur.

Voici la nouvelle première revendication : « Capteur de signaux électrophysiologiques, essentiellement constitué par une électrode électrophysiologique (1) munie d'une connexion électrique (2) à un câble de liaison à un appareil de d'enregistrement et/ou de traitement des signaux et d'un orifice (3) d'introduction de gel de conduction, caractérisé en ce qu'il est pourvu, en outre, d'un moyen de localisation (4) compatible avec et repérable à l'IRM, l'électrode électrophysiologique (1) étant montée dans un support (5) logeant simultanément le moyen de localisation (4). »

4.2 Détection et labellisation avec la méthode ALLES

Nous avons testé notre méthode ALLES dans un premier temps avec un fantôme IRM puis, dans un second temps chez l'Homme (nombre de sujets = 19). Un seul sujet n'a pas pu être traité du fait d'artéfacts de mouvements trop importants sur les images IRM.
Nous avons choisi délibérément, pour des raisons explicites, de ne vous présenter que les résultats obtenus chez l'Homme. Les mêmes résultats ont été obtenus chez le fantôme sauf en ce qui concerne la projection des coordonnées des capteurs sur la surface corticale. Les résultats présentés ci-dessous sont obtenus après avoir chargé la séquence IRM et après quelques instants de traitement informatique automatisé (voir chapitre 3.2). Il faut compter pour ce traitement, une durée moyenne d'environ 10 minutes.

4.2.1 La détection

Grâce à la figure 57, vous pouvez visualiser sur les images IRM des croix rouges qui indiquent la position précise des billes repérées, grâce à l'algorithme, dans le volume anatomique du sujet considéré. Cette étape entièrement automatisée permet à l'utilisateur de vérifier la bonne détection des marqueurs et s'il le faut de corriger les faux positifs (points faussement identifiés comme des marqueurs) et les faux négatifs (marqueurs non détectés). Pour se faire, l'utilisateur peut se déplacer dans le volume IRM grâce à un curseur de déplacement et cliquer sur l'image pour ôter ou positionner une croix rouge (correspondant à un marqueur) sur l'image.

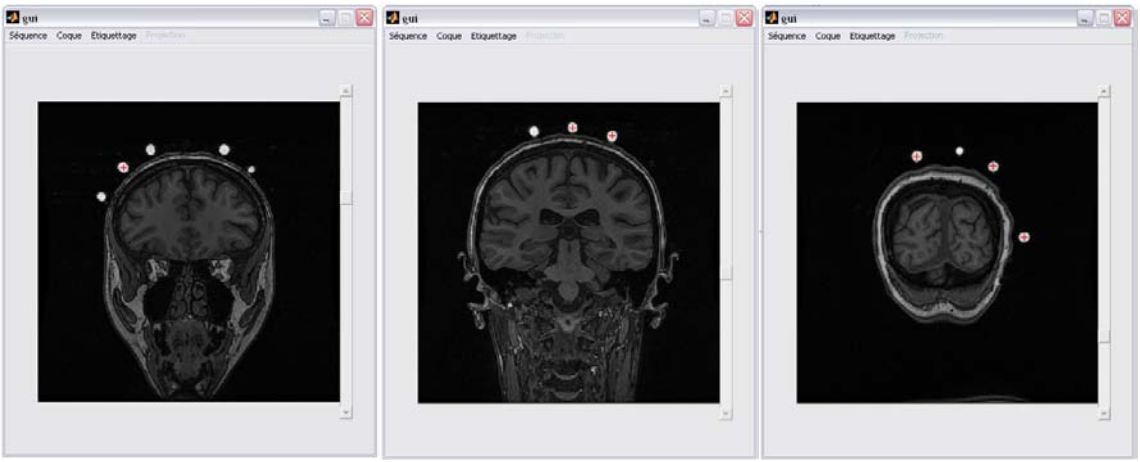


Figure 57 : Illustration de l'interface de l'algorithme montrant trois coupes frontales d'avant en arrière de la tête d'un sujet en Echo de Gradient (T1). Ces trois images IRM montrent les différents marqueurs IRM détectés (croix rouges) par l'algorithme. A côté de chaque image IRM se trouve un curseur de déplacement dans le volume IRM.

Il est intéressant de noter sur cette figure que nos nouveaux capteurs EEG ne perturbent pas les images IRM. Aucun artéfact de distorsion et/ou de susceptibilité magnétique n'est visible à la surface du cuir chevelu.

4.2.2 Le maillage convexe

Après avoir détecté les points correspondant aux marqueurs IRM, l'algorithme construit alors un maillage convexe selon la méthode de triangulation de Delaunay. Ce maillage 3D correspond à la plus petite enveloppe, constituée de tétraèdres, contenant l'ensemble des marqueurs (Figure 58).

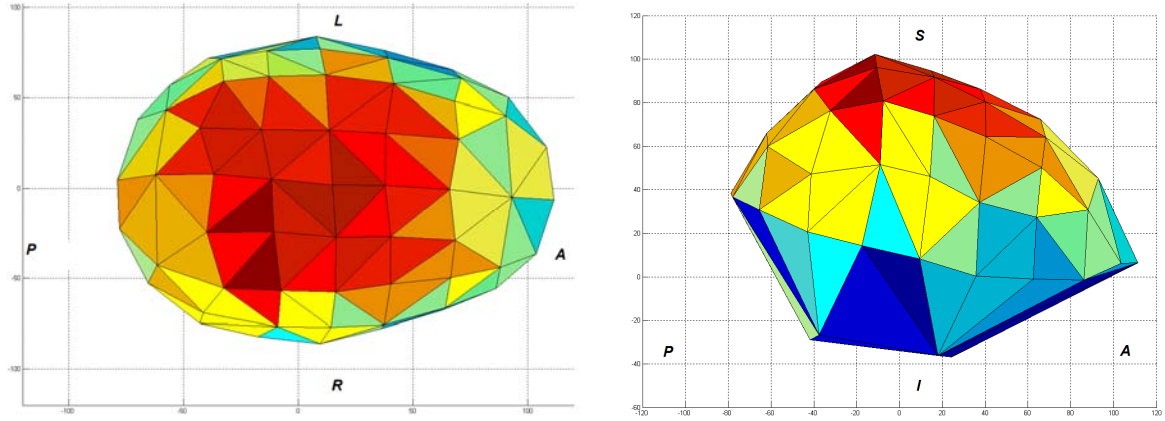


Figure 58 : Vue de dessus et de droite du maillage convexe obtenu à partir de l'IRM d'un sujet. Chaque intersection du maillage correspond à la position d'un marqueur. Les couleurs représentent ici l'altitude (z) de chaque élément constitutif du maillage.

4.2.3 La projection plane

La troisième étape de traitement consiste à projeter les coordonnées spatiales obtenues précédemment sur un ellipsoïde de façon à pouvoir procéder à l'étiquetage de chacun des points détectés. En effet, grâce à cette projection et à la connaissance de l'organisation spatiale des capteurs dans le système 10/10, il est possible ensuite de labelliser chacun des points contenus dans l'ellipsoïde. Voici le résultat obtenu après projection plane des marqueurs (Figure 59).

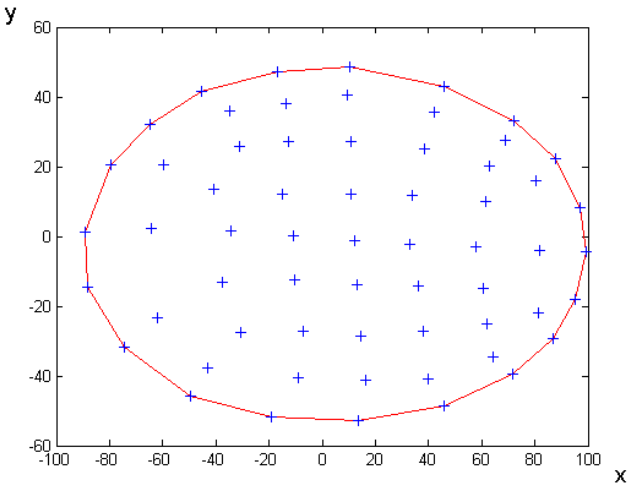


Figure 59 : Vue de dessus de la projection plane des capteurs.

On peut noter clairement à l'aide de cette figure la bonne disposition des capteurs selon le système international 10/10. Il est important de noter que les électrodes temporales basses détectées ont été retirées avant cette étape car elles sont facilement identifiables du fait de leurs faibles altitudes en z et de leu nombre restreint (n = 4).

4.2.4 La Labellisation

La dernière étape de traitement consiste à labelliser les points détectés à partir de la projection plane obtenue. Cette labellisation est permise grâce à l'utilisation de la configuration spatiale du système 10/10. La figure 60 ci-dessous montre un exemple de labellisation automatique des capteurs chez un sujet donné.

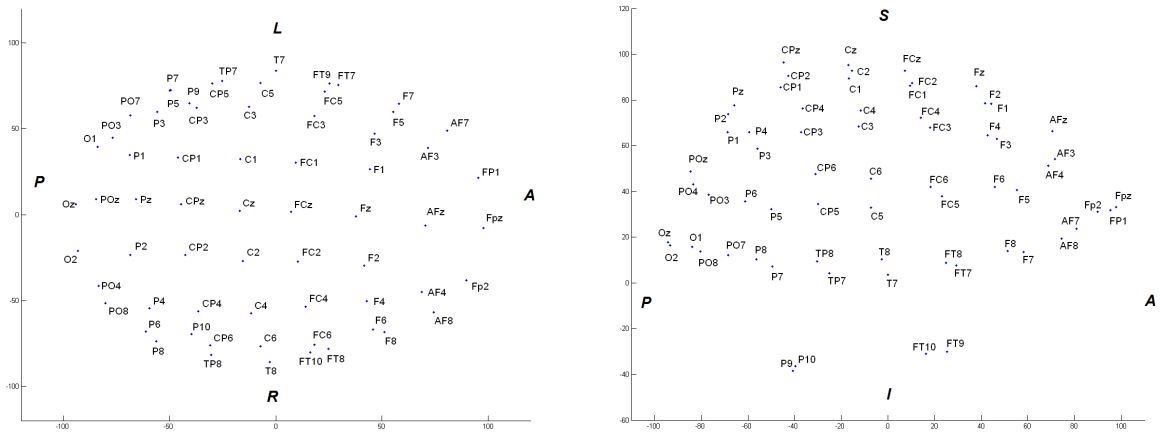


Figure 60 : Reconstruction spatiale des 64 capteurs détectés et labellisés automatiquement grâce à notre algorithme. A gauche se trouve une vue de dessus et à droite une vue latérale.

On peut noter sur ces figures le bon alignement des capteurs collés sur le scalp de ce sujet. Les coordonnées spatiales des capteurs EEG selon le repère anatomique du patient sont alors écrites et stockées dans un fichier utilisable directement par le logiciel de localisation de source.

4.2.5 La projection corticale

Voici un exemple de résultats obtenus dans le cadre de notre étude de la localisation anatomique des capteurs EEG en IRM (voir chapitre 3.7) (Figure 61). Le maillage du cortex est obtenu après segmentation des images IRM dans le logiciel de localisation de source.

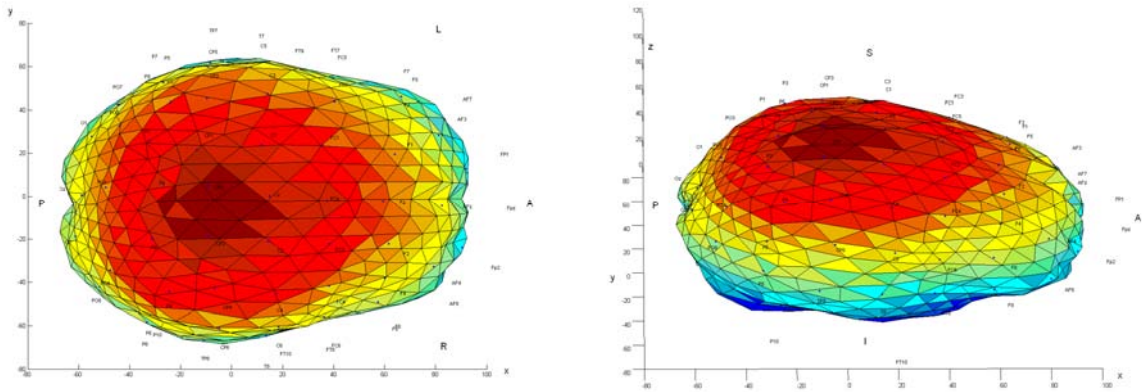


Figure 61 : Illustrations de la projection corticale des capteurs EEG selon une vue de dessus (à gauche) et latérale (à droite).

Après cette étape, l'algorithme fournit alors un nouveau jeu de coordonnées corticales avec le label de chacun des capteurs de surface dans le repère anatomique du patient (nasion, pré-auriculaires droit et gauche).

4.3 Reproductibilité, précision et performance de la méthode ALLES "Automatic Localization and Labeling of EEG Sensors (ALLES) in MRI volume. Koessler L, Benhadid A, Maillard L, Vignal JP, Vespignani H, Braun M. Neuroimage, en révision favorable (Annexe 5) "

Deux expériences ont été menées pour estimer la reproductibilité, la précision et les performances de la méthode ALLES que nous avons mise en place en comparaison avec la numérisation électromagnétique.
D'une part, nous avons estimé ces paramètres sur un fantôme de tête IRM et d'autre part chez l'Homme avec une population de sujets épileptiques et de sujets sains volontaires.

4.3.1 Résultats sur fantôme

4.3.1.1 Reproductibilité

Les erreurs de reproductibilité intra- et inter-observateurs des deux méthodes de repérage spatial, à savoir la numérisation électromagnétique (Fastrack) et le repérage manuel en IRM, sont résumées dans le tableau ci-après :

IRM	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
A1	0,75	0,38	0,12	2,03
A2	0,84	0,22	0,26	1,18
A3	0,97	0,33	0,31	1,72
B	0,47	0,20	0,11	1,27
C	0,78	0,30	0,10	1,57
D	0,97	0,30	0,39	1,61
E	0,94	0,35	0,37	2,07
Fastrack	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
A1	2,89	0,88	1,27	4,70
A2	1,49	0,55	0,60	3,97
A3	0,66	0,36	0,10	2,34
A4	3,96	1,09	1,13	6,82
B	4,51	1,45	0,73	7,08
C	3,14	1,19	1,34	7,41
D	5,21	1,66	0,64	8,94
E	5,21	2,25	0,69	11,65

Tableau 4 : Erreurs de reproductibilité intra- et inter-observateurs du repérage IRM et de la numérisation électromagnétique sur fantôme de tête.

Toutes les valeurs indiquées dans ce tableau sont en millimètres. A, B, C, D et E représentent les différents observateurs. A1, A2, A3 et A4 représente les différents essais réalisés par le même observateur A.

L'erreur de reproductibilité intra-observateur (moyenne ± écart-type) avec le système Fastrack est de 2,25 ± 1,48 mm et de 0,85 ± 0,33 mm avec l'IRM.

L'erreur de reproductibilité inter-observeateur (moyenne ± écart-type) avec le système Fastrack est de 4,21 ± 1,85 mm et de 0,80 ± 0,33 mm avec l'IRM.

Nous avons testé l'hypothèse H_0 suivante : « existe-t-il une différence significative entre les mesures faites avec ces deux méthodes ». Les tests réalisés montrent qu'il existe une différence significative entre le système Fastrack et le repérage en IRM à la fois du point de vue de la reproductibilité intra- et inter-observateur ($p < 1.10^{-4}$).

4.3.1.2 Précision

Les distances physiques mesurées au pied à coulisse (PAC) et les distances moyennes calculées à partir de la numérisation électromagnétique, du repérage manuel en IRM et de la méthode ALLES sont résumées dans le tableau ci-après :

Distances	PAC	Fastrack (moy)	IRM (moy)	ALLES
Cz - CPz	27,26	27,33	27,93	27,52
Cz - Pz	57,21	57,47	58,72	58,04
Cz - POz	81,77	82,27	83,35	82,52
Cz - Oz	109,8	111,38	105,48	104,29
T8 - TP8	28,03	27,38	28,19	30,79
T8 - P8	54,55	52,93	54,79	57,65
T8 - PO8	77,94	74,84	77,92	82,24
T8 - O2	101,88	96,60	101,75	105,67
T8 - Oz	122,48	113,95	121,56	122,18
T8 - C6	22,11	22,31	22,20	20,79
T8 - C4	46,14	45,91	46,25	44,88
T8 - C2	77,08	75,41	77,30	71,68
T8 - Cz	102,2	99,42	102,50	98,35
AFz - Oz	164,76	161,21	162,23	160,45
T8 - T7	167,28	157,73	169,48	167,57

Tableau 5 : Distances physiques mesurées au pied à coulisse (PAC) et distances moyennes calculées à partir de la numérisation électromagnétique, du repérage manuel en IRM et de la méthode ALLES.

Toutes les valeurs reportées dans ce tableau sont en millimètres. Quinze mesures de distances sont ici comparées selon différents axes à savoir « antéro-postérieur », « droite-gauche » et circonférentiel. Les distances moyennes concernant le repérage manuel en IRM et la numérisation électromagnétique sont calculées à partir de l'ensemble des mesures effectuées par les différents opérateurs.

Il existe une différence entre le pied à coulisse numérique (PAC) et la numérisation électromagnétique de 3,31 ± 3,61 mm, une différence de 1,00 ± 1,20 mm entre l'IRM et le pied à coulisse et enfin une différence de 2,54 ± 1,85 mm entre la méthode ALLES et le pied à coulisse.

L'étude statistique de la précision est résumée dans le tableau ci-dessous :

Différences	Moyenne (mm)	Ecart-type (mm)	t	p
PAC – Fastrack	3,31	3,61	2,69	0,02
PAC – IRM	1,00	1,20	0,13	0,90
PAC – ALLES	2,54	1,85	0,47	0,65
IRM – Fastrack	3,03	3,16	2,22	0,04

Tableau 6 : Etude statistique comparative de la précision sur un fantôme de tête.

Statistiquement, ce tableau met en évidence deux points importants :
- ✓ Il existe des différences significatives entre les distances mesurées avec :
  - le pied à coulisse et la numérisation électromagnétique ($t = 2,69$; $p = 0,02$)
  - la numérisation électromagnétique et l'IRM ($t = 2,22$; $p = 0,04$)
- ✓ Il n'existe pas de différences significatives entre les distances mesurées avec :
  - le pied à coulisse et l'IRM ($t = 0,13$; $p = 0,90$)
  - le pied à coulisse et ALLES ($t = 0,47$; $p = 0,65$)

4.3.2 Résultats chez l'Homme

4.3.2.1 Reproductibilité

Les erreurs de reproductibilité intra- et inter-observateurs ont été étudiés chez les patients épileptiques (N = 10) avec le système de numérisation électromagnétique seulement. Pour rappel, l'erreur de reproductibilité est calculée comme étant la distance moyenne chez un patient autour d'une coordonnée moyenne calculée à partir de l'ensemble des données obtenues chez tous les patients. Etant donné l'automatisation de notre algorithme nous n'avons pas réalisé d'étude de reproductibilité. Les résultats sont résumés dans le tableau 7. Toutes les valeurs indiquées sont en millimètres.

	Erreurs inter-observateurs (n = 3)		Erreurs intra-observateurs (n = 2)	
Patients	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
1	4,39	4,75	2,00	0,72
2	3,22	1,25	2,36	0,83
3	3,83	0,93	2,65	0,75
4	4,27	1,29	1,36	0,51
5	6,87	4,50	5,94	3,17
6	3,32	1,30	1,88	0,72
7	3,96	1,54	1,29	0,96
8	4,00	1,18	3,24	0,91
9	4,71	2,40	3,24	1,04
10	3,13	1,79	1,90	1,15

Tableau 7 : Reproductibilités inter- et intra-observateurs du système de numérisation électromagnétique chez 10 patients épileptiques.

La reproductibilité moyenne inter-observateur chez les patients épileptiques est donc de 4,17 ± 2,10 mm et de 2,59 ± 1,07 mm en intra-observateur. Il est intéressant de noter ici que notre méthode ALLES ne présente aucune erreur de reproductibilité étant donné son automatisation complète. Notre repérage ALLES est donc observateur indépendant.

4.3.2.2 Précision

L'étude de la précision a été réalisée par comparaison entre les mesures de distances physiques mesurées au pied à coulisse (PAC) et les distances calculées à partir des coordonnées obtenues avec la numérisation électromagnétique (Fastrack) et notre méthode (ALLES). Les résultats ont été obtenus à partir de l'analyse de 18 sujets (9 épileptiques et 9 sujets sains volontaires). Pour rappel, les moyennes et écarts-types sont obtenus en moyennant l'ensemble des erreurs obtenues entre les 15 distances inter-capteurs mesurées.
Le tableau 8 synthétise les résultats obtenus. Toutes les valeurs indiquées dans ce tableau sont en millimètres.
Les erreurs moyennes constatées en terme de précision sont pour la numérisation électromagnétique de 2,18 ± 1,60 mm et de 2,91 ± 2,29 mm pour la méthode ALLES.
Du point de vue statistique, les trois méthodes utilisées à savoir le pied à coulisse, la numérisation électromagnétique et la méthode ALLES ont montré d'excellentes corrélations.

Tous les coefficients de corrélation intra-classe sont compris entre 0,97 et 0,99. Les coefficients de régression linéaire (R^2) entre ces techniques sont de 0,99 pour le pied à coulisse et la numérisation électromagnétique, de 0,98 pour le pied à coulisse et la méthode ALLES et enfin de 0,98 entre la numérisation électromagnétique et la méthode ALLES (Figure 62). Il n'existe donc aucune différence statistique chez l'Homme entre ces trois méthodes du point de vue de la précision.

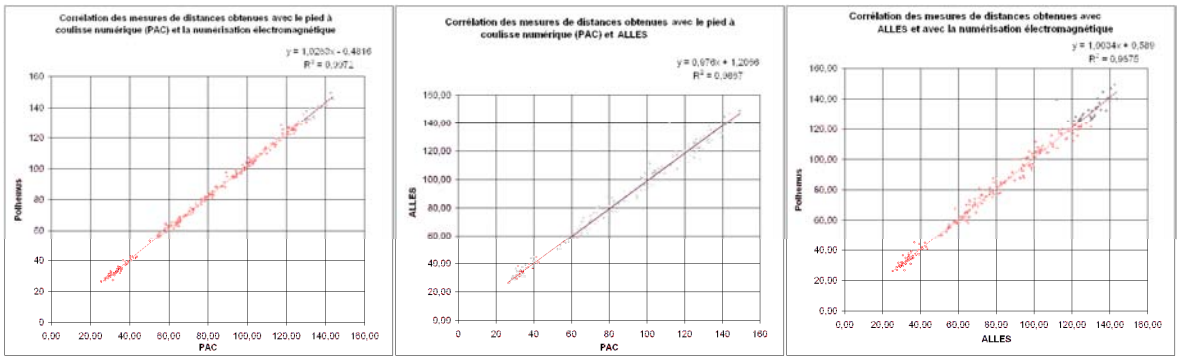

Corrélation des mesures de distances obtenues avec le pied à coulisse numérique (PAC) et la numérisation électromagnétique
Polhemus
PAC
Corrélation des mesures de distances obtenues avec le pied à coulisse numérique (PAC) et ALLES
ALLES
PAC
Corrélation des mesures de distances obtenues avec ALLES et avec la numérisation électromagnétique
Polhemus
ALLES

Figure 62 : Courbes de corrélation entre les distances mesurées au pied à coulisse (PAC) et celles calculées avec la numérisation électromagnétique et la méthode ALLES. Les distances mesurées en millimètres sont toutes représentées en abscisse et en ordonnée selon la méthode choisie. En haut à droite de chaque graphe se trouve l'équation de celle-ci et son coefficient de régression linéaire (R^2).

Sujets	Fastrack		ALLES		Sujets	Fastrack		ALLES	
	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type		moyenne	écart-type	moyenne	écart-type
1	1,86	1,37	3,52	2,73	10	1,73	1,38	4,08	2,92
2	2,19	1,92	2,51	2,27	11	2,2	1,96	3,28	2,65
3	1,94	1,49	3,22	2,71	12	3,22	2,25	4,09	2,66
4	2,18	1,58	1,7	1,27	13	1,88	1,19	2,61	1,95
5	2,23	1,43	3,42	2,15	14	4,15	2,8	2,63	2,38
6	1,87	1,33	2,02	1,68	15	2,4	1,7	3,28	2,58
7	1,68	1,31	2,51	2,26	16	1,77	1,4	2,97	1,97
8	1,47	0,92	2,57	2,41	17	2,24	1,53	2,7	1,69
9	1,49	1,22	2,66	2,73	18	2,7	2,01	2,6	2,23

Tableau 8 : Précisions obtenues en moyenne par chacune des techniques de repérage que nous avons testées à savoir la numérisation électromagnétique (Fastrack) et la méthode ALLES en comparaison avec les mesures faites au pied à coulisse.

4.3.2.3 Performance

Chaque sujet a fait l'objet d'une analyse visuelle lors de la détection des capteurs EEG grâce à l'interface utilisateur de l'algorithme. Après un comptage minutieux, nous avons calculé les pourcentages de vrais positifs (capteurs correctement identifiés), de faux positifs (points faussement détectés comme des capteurs) et de faux négatifs (capteurs présents non détectés) pour chacun des individus inclus dans notre étude (n = 18).

Les performances moyennes de notre algorithme donnent les résultats :

- 91,6 % de vrais positifs
- 3,9 % de faux positifs
- 8,4 % de faux négatifs

Nous rappelons ici que les faux positifs et négatifs ont été corrigés manuellement à partir de l'interface de l'algorithme ALLES pour permettre une analyse comparative des méthodes avec 64 capteurs.

4.4 Influence de la méthode ALLES sur la localisation de source

L'objectif de cette étude était d'étudier l'influence de la méthode ALLES sur la localisation de source. Pour se faire, nous avons étudié des événements électroneurophysiologiques avec d'une part notre méthode et d'autre part avec la numérisation électromagnétique qui constitue actuellement la technique la plus couramment utilisée. Deux études distinctes ont été effectuées en fonction des événements électrophysiologiques étudiés. Nous verrons dans un premier temps, l'analyse des paroxysmes intercritiques chez les patients épileptiques inclus dans notre étude. Dans un second temps, nous montrerons les résultats obtenus avec l'étude de potentiels évoqués visuels et somesthésiques. Tous les résultats présentés dans cette étude ont été réalisés avec une modélisation dipolaire des événements électroneurophysiologiques qui représentent un total de 113 études.

4.4.1 Etude des paroxysmes intercritiques

Huit patients épileptiques pharmaco-résistants ont été inclus dans cette étude.
Voici les résultats obtenus :

	Dipôle Equivalent			
Patients	Δx	Δy	Δz	Δ GOF (%)
1	5,0	9,2	10,4	2,7
2	1,9	9,7	6,5	5,5
3	11,6	9,5	12,1	4,4
4	3,3	5,3	12,8	0,8
5	0,8	1,2	5,7	2,9
6	2,1	6,2	4,5	3,7
7	8,4	8,2	6,4	2,7
8	12,6	12,7	12,5	7,8
	5,7	**7,8**	**8,9**	**3,8**

Tableau 9 : Influence de la méthode ALLES sur la localisation des générateurs de paroxysmes intercritiques en comparaison avec la méthode de numérisation électromagnétique

Les valeurs obtenues Δx, Δy et Δz sont exprimées en millimètres. Il existe donc, pour les pointes intercritiques étudiées, une différence de localisation dipolaire de 5,7 mm en x, de 7,8 mm en y et 8,9 mm en z avec l'utilisation des coordonnées obtenues avec la méthode ALLES ou celles obtenues avec la numérisation électromagnétique. La correspondance du modèle dipolaire (GOF) varie de 3,8 % en fonction du mode de repérage des capteurs EEG.

4.4.2 Etude des potentiels évoqués

Neuf sujets sains volontaires ont été inclus dans cette étude. Un sujet a été exclu de cette étude car les potentiels évoqués enregistrés se sont montrés inexploitables car trop bruités. Voici les résultats obtenus pour chaque sujet en sachant que nous n'avons pas fait de distinctions en termes de localisation des PEV et PES :

	Dipôle Equivalent			
Sujets	Δx	Δy	Δz	Δ GOF (%)
1	4,8	0,4	3,4	0,4
2	4,7	10,2	3,8	6,4
3	11,3	5,7	8,2	8,3
4	11,3	5,6	6,2	7,4
5	3,1	4,5	5,8	6,9
6	5,1	12,1	5,2	2,8
7	1,9	1,6	2,6	1,3
8	5,2	7,4	3,8	5,7
9	2,3	7,9	6,4	5,6
	5,5	**6,1**	**5,0**	**5,0**

Tableau 10 : Influence de la méthode ALLES sur la localisation des générateurs de potentiels évoqués en comparaison avec la méthode de numérisation électromagnétique

Les valeurs obtenues Δx, Δy et Δz sont exprimées en millimètres.
Il existe donc pour les potentiels évoqués étudiés une différence moyenne de localisation de source de 5,5 mm en x, de 6,1 mm en y et de 5,0 mm en z. La correspondance du modèle dipolaire (GOF) varie en moyenne de 5,0 % en fonction du mode de repérage des capteurs EEG. Si on compare le GOF obtenu avec les deux méthodes, on observe dans la moitié des cas une meilleure correspondance du modèle avec la méthode ALLES et dans l'autre moitié une meilleure correspondance avec la numérisation électromagnétique.

4.5 Localisation neuroanatomique des potentiels évoqués visuels et somesthésiques chez les sujets sains volontaires

Nous avons étudié la localisation des générateurs intra-cérébraux liée à l'enregistrement de PEV et de PES chez neuf sujets sains volontaires. Nous avons relevé les localisations anatomiques les plus représentées, les aires de Brodmann (AB) associées et la fiabilité du modèle de source (Goodness of Fit, GOF) de chaque potentiel évoqué enregistré. Deux types de modélisation ont été utilisés à savoir la modélisation dipolaire et la modélisation MUSIC. Voici les résultats obtenus avec l'ensemble de la population :

- Avec la numérisation électromagnétique :

	Gyri	AB	GOF (%)	MUSIC	AB
PEV Œil Droit	Cuneus gauche (66%)	17	77,4	Cuneus gauche (44%)	17
PEV Œil Gauche	Cuneus droit (55%)	17	77,2	Cuneus droit (44%)	17
PES Médian Droit	PreC gauche (55%)	4	85,7	F1 gauche (55%)	6
PES Médian Gauche	PreC (33%) & F2 (33%) droits	4 & 6	90,6	PreC (33%) & F2 (33%) droits	4 & 6
PES Tibial Droit	Cing gauche (44%)	24	86,2	PreC gauche (44%)	4
PES Tibial Gauche	PreC droit (44%)	4	81,3	PreC droit (55%)	4

- Avec la méthode ALLES :

	Gyri	AB	GOF (%)	MUSIC	AB
PEV Œil Droit	Cuneus gauche (55%)	17	85,8	Cuneus gauche (44%)	17
PEV Œil Gauche	O1 droit (44%)	18	78,8	Cuneus droit (44%)	17
PES Median Droit	PreC gauche (44%)	4	87,8	PreC gauche (66%)	4
PES Median Gauche	PreC droit (66%)	4	91,5	PreC droit (66%)	4
PES Tibial Droit	PreC gauche (33%)	4	84,9	Cing & PreC gauche (33%)	24 & 4
PES Tibial Gauche	PreC droit & AMS (33%)	4 & 6	87,1	PreC droit (44%)	4

Tableaux 11: Les localisations anatomiques présentées sont celles qui ont été retrouvées majoritairement dans la population. Les pourcentages signifient le taux de représentativité de ces structures au sein de la population.

PreC : gyrus pré-central, F2 : gyrus frontal moyen, O1 : gyrus occipital

En moyenne, la correspondance des modèles dipolaires est de 83,1% (77.3% pour les PEV et 86,0 % pour les PES) avec le repérage spatial des capteurs issus de la numérisation électromagnétique et de 86,0% (82,3% pour les PEV et 87,8% pour les PES) avec la méthode ALLES.

➢ Exemple du sujet sain KOE_CE avec l'utilisation de la méthode ALLES:

a) Résultats de localisation de source pour le PEV de l'Œil droit

- Enregistrement EEG HR selon le système international 10/10. Les électrodes temporales basses ne figurent pas sur cette représentation. On peut noter la présence des potentiels évoqués visuels (P100) dans la région occipitale avec une prédominance à gauche

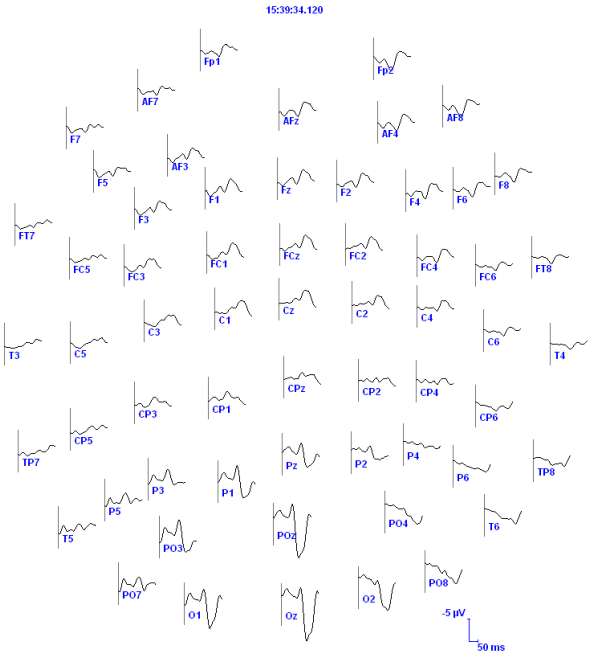


Figure 63 : Signaux EEG (P100) en réponse à la stimulation de l'œil droit.

- Cartographie cérébrale associée à maximum d'amplitude de l'onde P100.

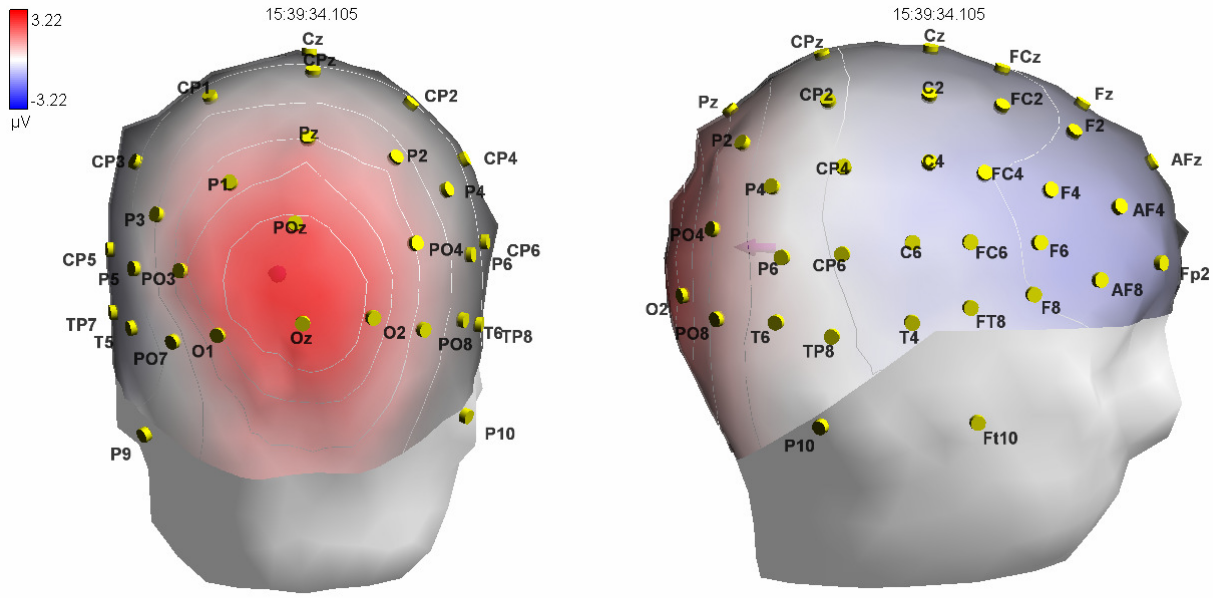


Figure 64 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation de l'œil droit

- Localisations dipolaire et MUSIC recalées sur l'IRM

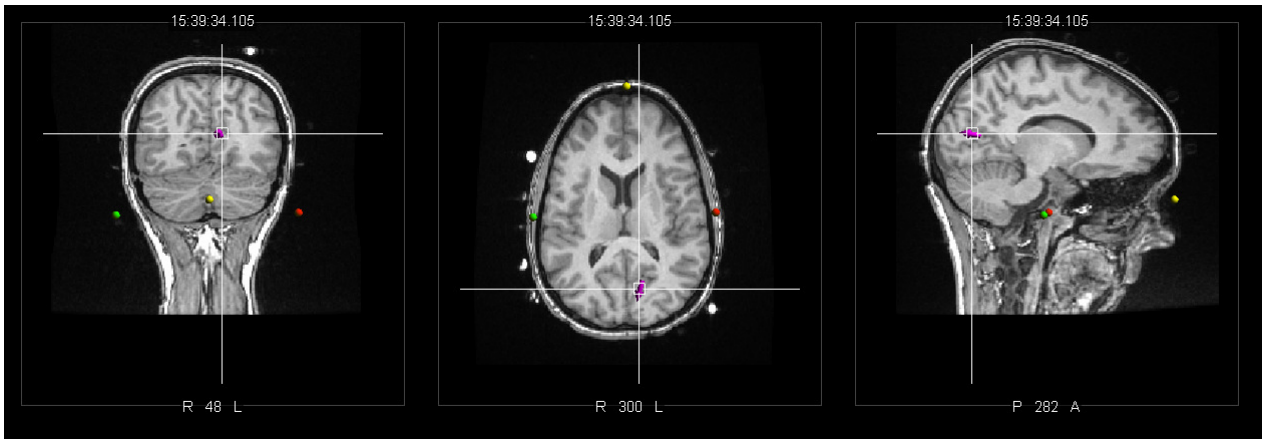


Figure 65 : Localisation dipolaire de l'onde P100 obtenue après stimulation de l'œil droit

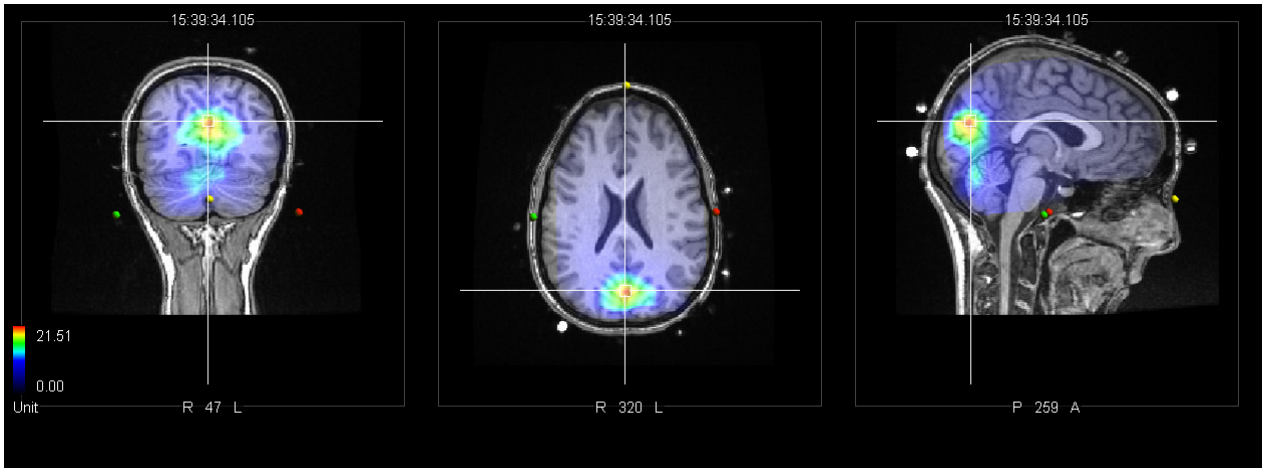


Figure 66 : Localisation MUSIC de l'onde P100 obtenue après stimulation de l'œil droit

b) Résultats de localisation de source pour le PEV de l'Œil gauche

- Enregistrement EEG HR selon le système international 10/10. Les électrodes temporales basses ne figurent pas sur cette représentation. On peut noter la présence des potentiels évoqués visuels (P100) dans la région occipitale avec une prédominance à gauche

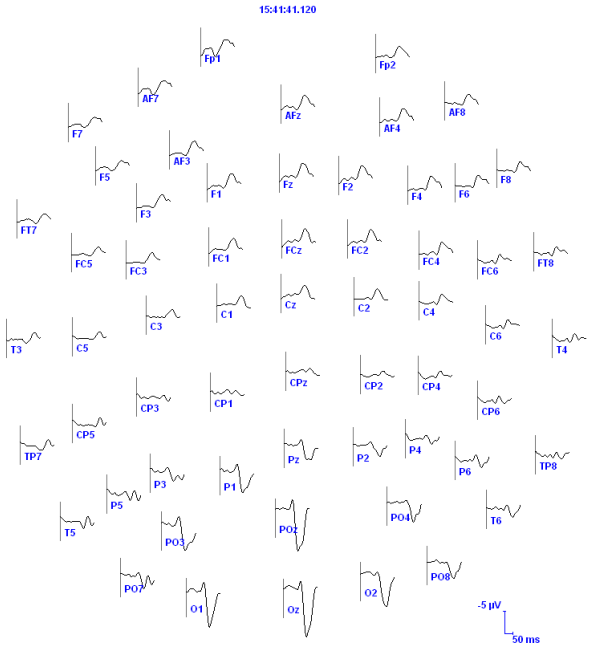


Figure 67 : Signaux EEG (P100) en réponse à la stimulation de l'œil gauche

- Cartographie cérébrale associée à maximum d'amplitude de l'onde P100

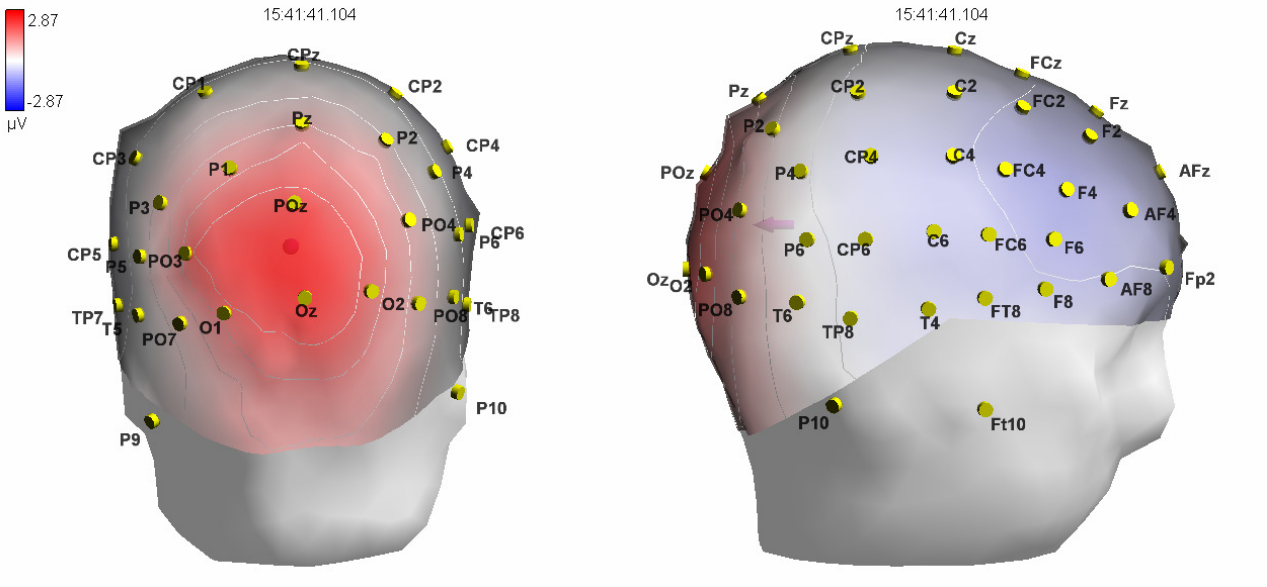


Figure 68 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation de l'œil gauche

- Localisations dipolaire et MUSIC recalées sur l'IRM

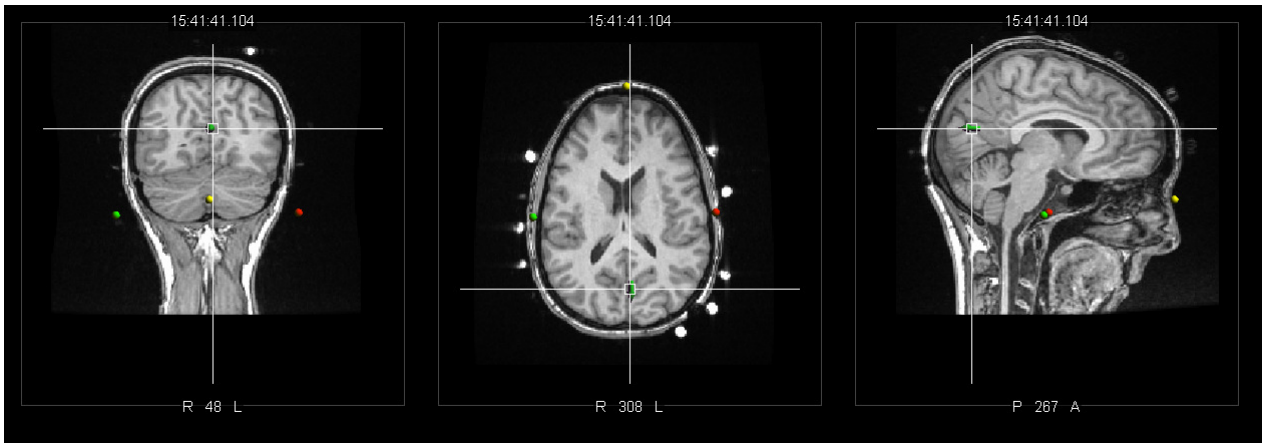


Figure 69 : Localisation dipolaire de l'onde P100 obtenue après stimulation de l'œil gauche

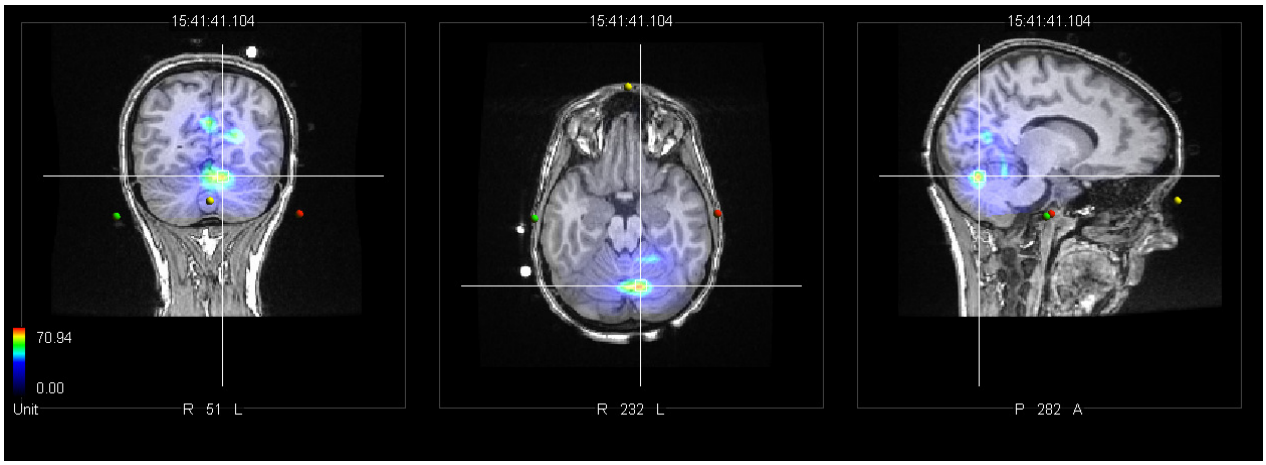


Figure 70 : Localisation MUSIC de l'onde P100 obtenue après stimulation de l'œil gauche

c) Résultats de localisation de source pour le PES du médian droit

- Enregistrement EEG HR des voies frontales, centrales et pariétales. On peut observer clairement la présence de l'onde N20 sur les dérivations C3, CP3, P3, CP1 et P1.

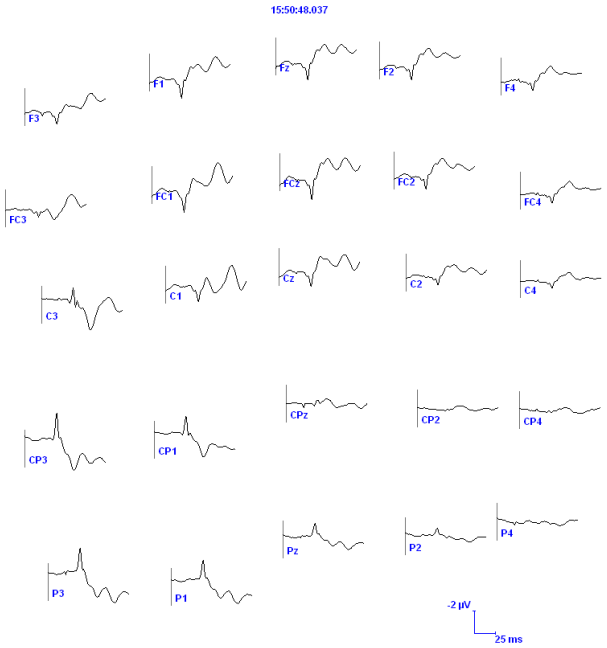


Figure 71 : Signaux EEG (N20) en réponse à la stimulation du médian droit

- Cartographie cérébrale associée à maximum d'amplitude de l'onde N20

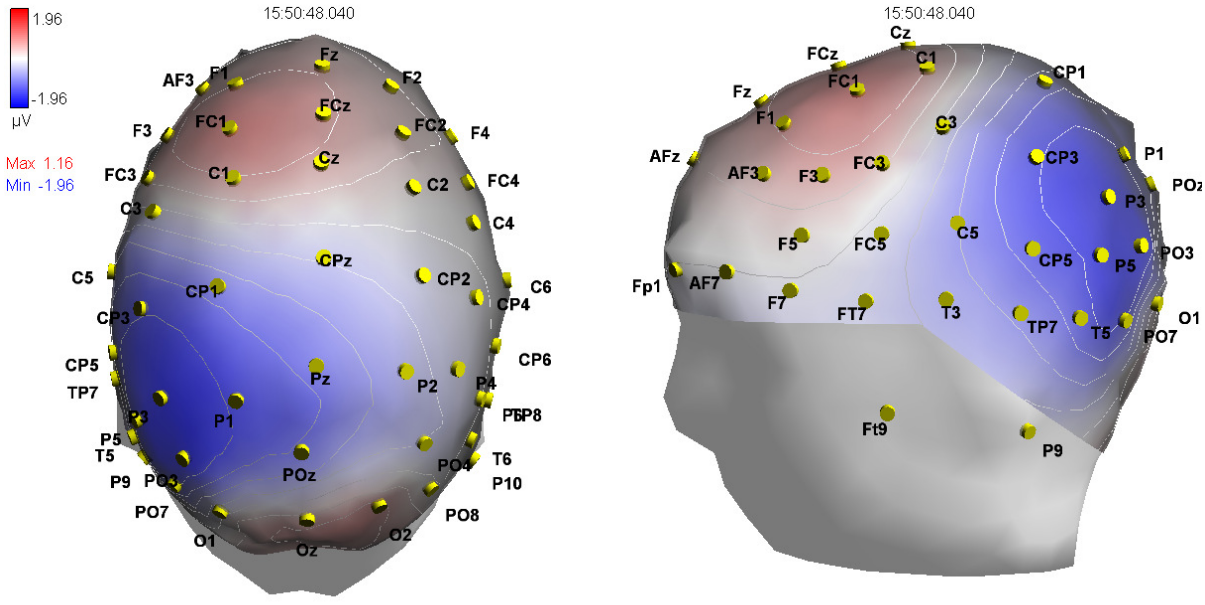


Figure 72 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation du médian droit

- Localisations dipolaire et MUSIC recalées sur l'IRM

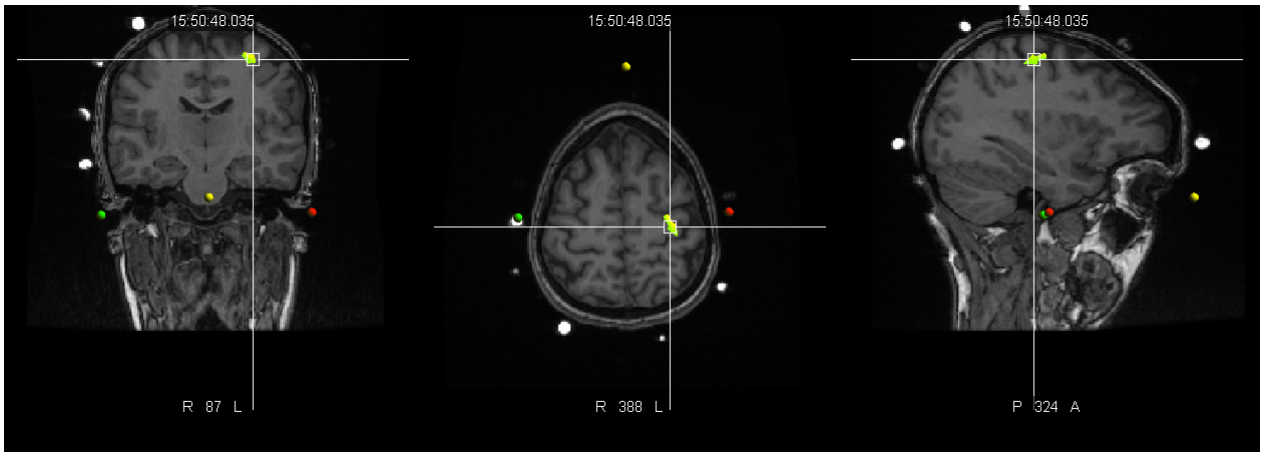


Figure 73 : Localisation dipolaire de l'onde N20 obtenue après stimulation du médian droit

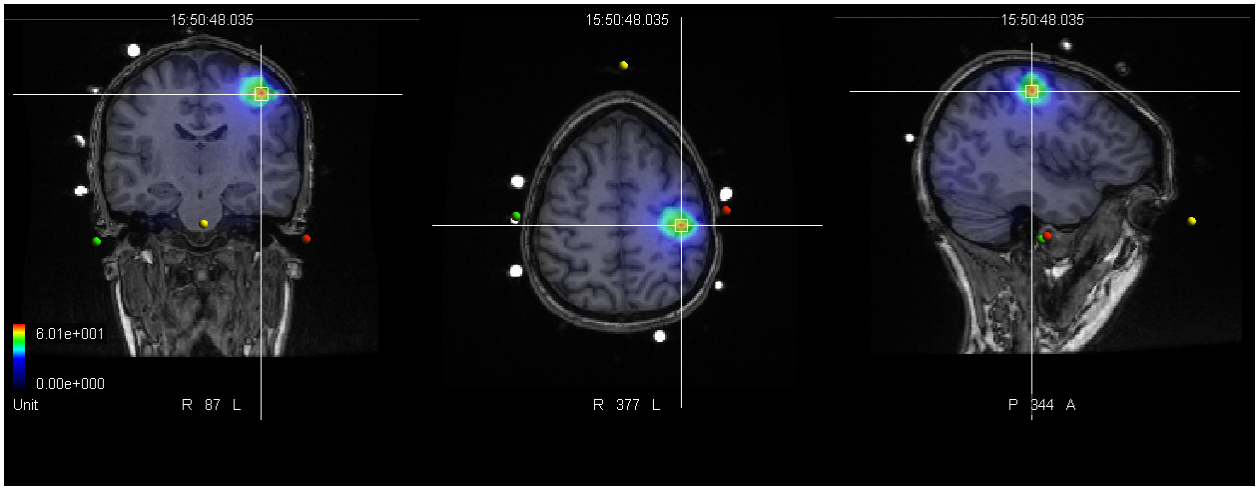


Figure 74 : Localisation MUSIC de l'onde N20 obtenue après stimulation du médian droit

d) Résultats de localisation de source pour le PES du médian gauche

- Enregistrement EEG HR des voies frontales, centrales et pariétales. On peut à nouveau observer la présence de l'onde N20 sur les dérivations CP2, P2, CP4 et P4.

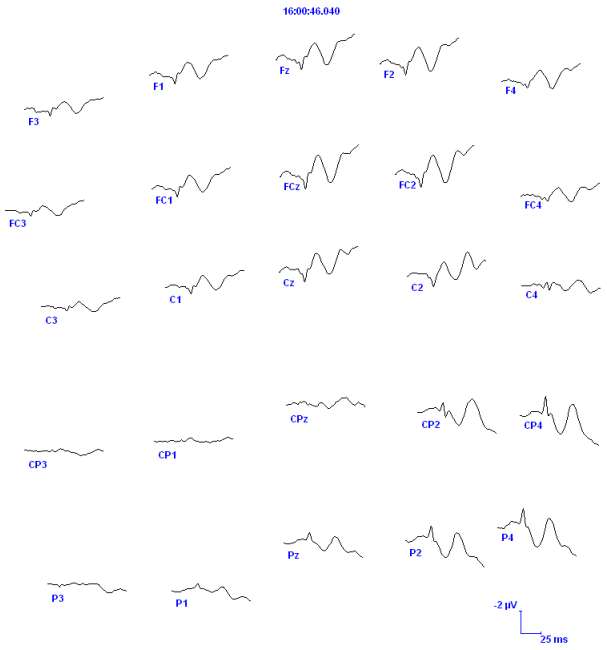


Figure 75 : Signaux EEG (N20) en réponse à la stimulation du médian gauche

- Cartographie cérébrale associée à maximum d'amplitude de l'onde N20

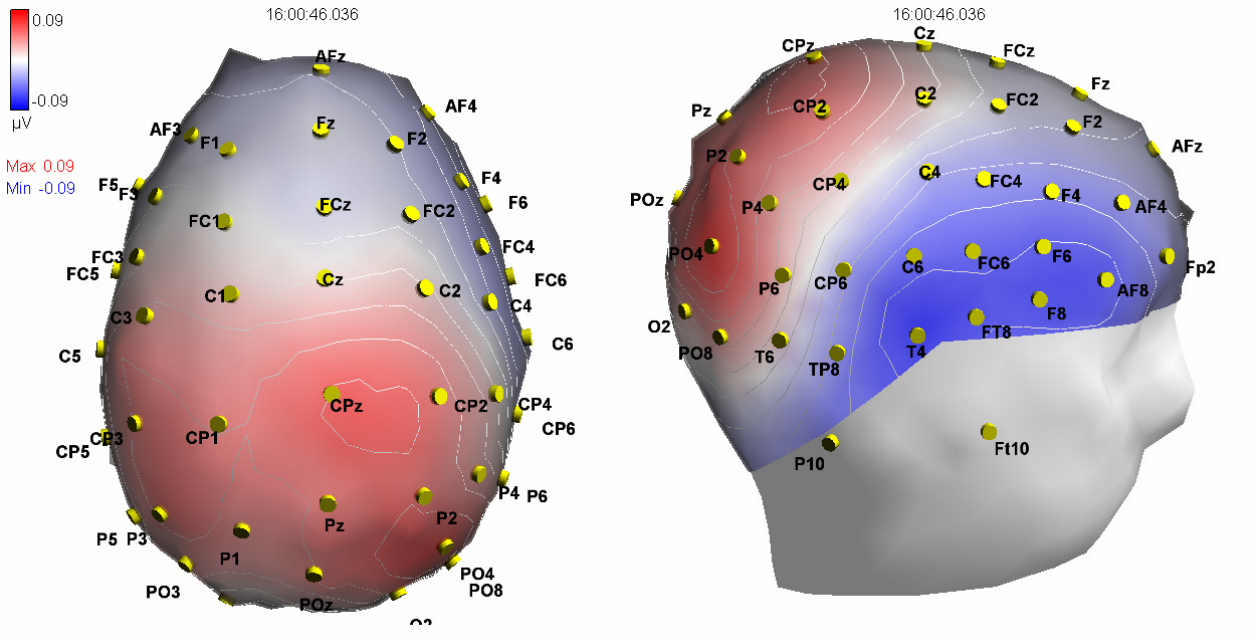


Figure 76 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation du médian gauche

- Localisations dipolaire et MUSIC recalées sur l'IRM

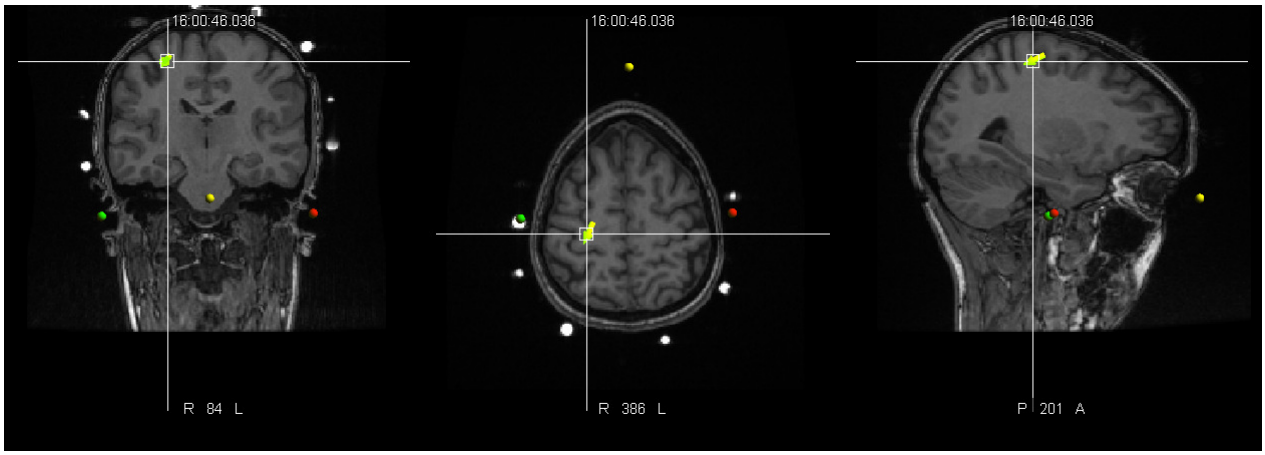


Figure 77 : Localisation dipolaire de l'onde N20 obtenue après stimulation du médian gauche

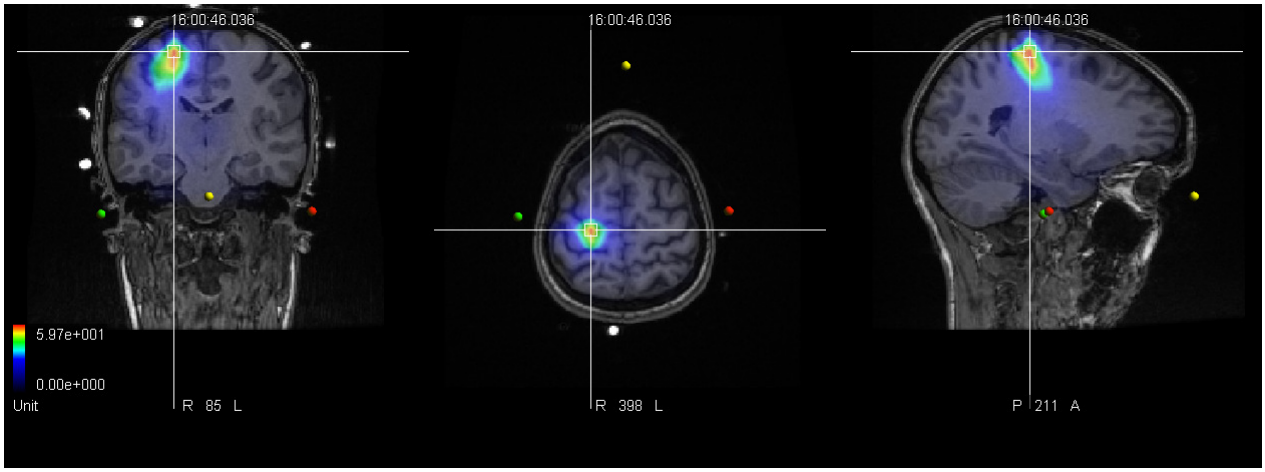


Figure 78 : Localisation MUSIC de l'onde N20 obtenue après stimulation du médian gauche

e) Résultat de localisation de source pour le PES du tibial droit

- Enregistrement EEG HR des voies frontales, centrales et pariétales. On visualise sur cet enregistrement la forme classique en « W » (P40, N50, P60) sur les dérivations ipsilatérales à la stimulation en Cz, CPz, C2 et CP2.

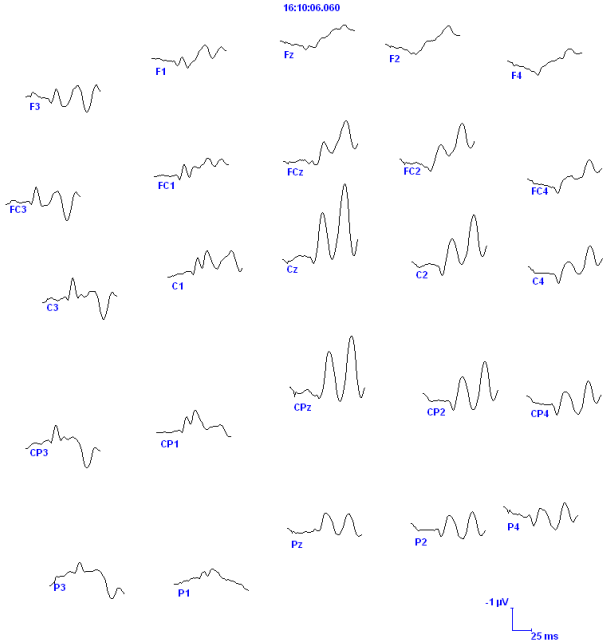


Figure 79 : Signaux EEG (P40, N50, P60) en réponse à la stimulation du tibial droit

- Cartographie cérébrale associée au maximum d'amplitude de l'onde P40

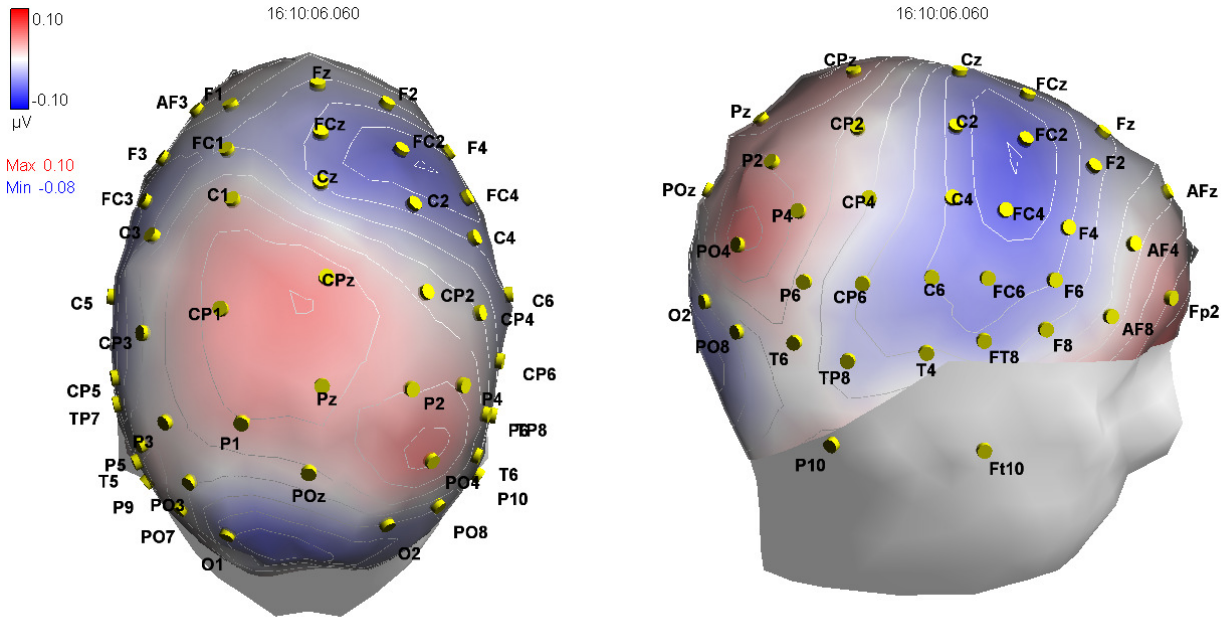


Figure 80 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation du tibial droit

- Localisations dipolaire et MUSIC recalées sur l'IRM

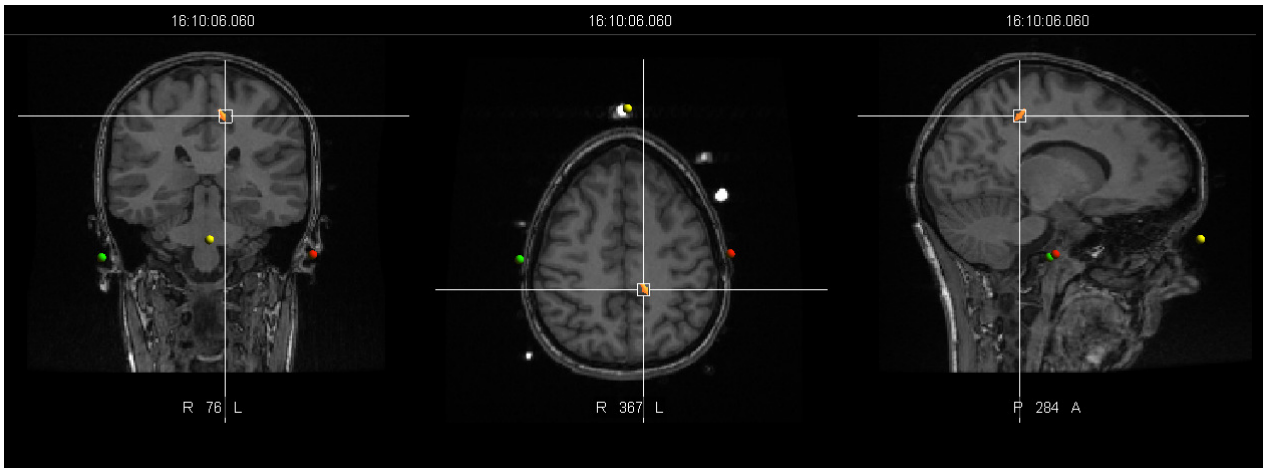


Figure 81 : Localisation dipolaire de l'onde P40 obtenue après stimulation du tibial droit

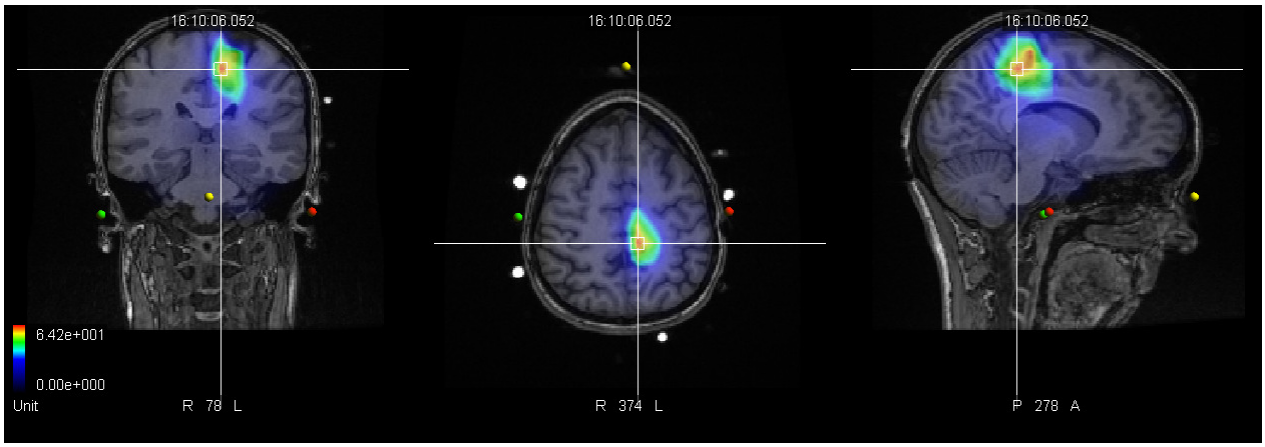


Figure 82 : Localisation MUSIC de l'onde P40 obtenue après stimulation du tibial droit

f) Résultat de localisation de source pour le PES du tibial gauche

- Enregistrement EEG HR des voies frontales, centrales et pariétales. On visualise sur cet enregistrement la forme classique en « W » (P40, N50, P60) sur les dérivations ipsilatérales à la stimulation en Cz, CPz, C1 et CP1.
-

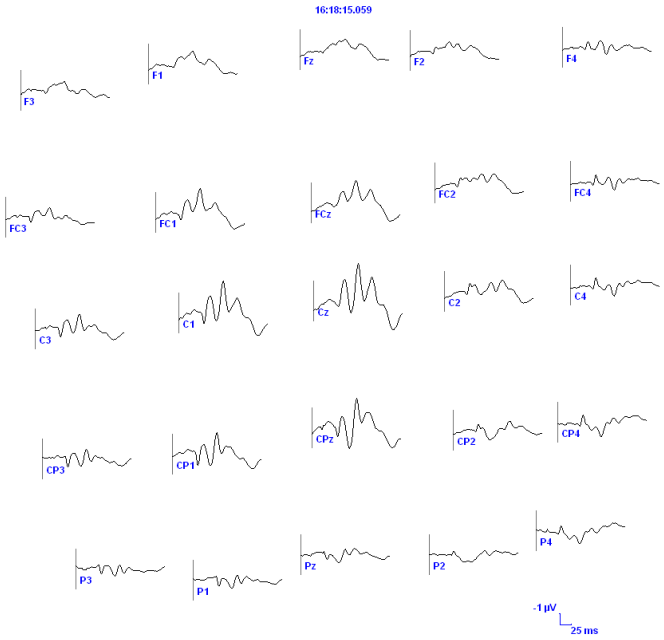


Figure 83 : Signaux EEG (P40, N50, P60) en réponse à la stimulation du tibial gauche

- Cartographie cérébrale associée au maximum d'amplitude de l'onde P40

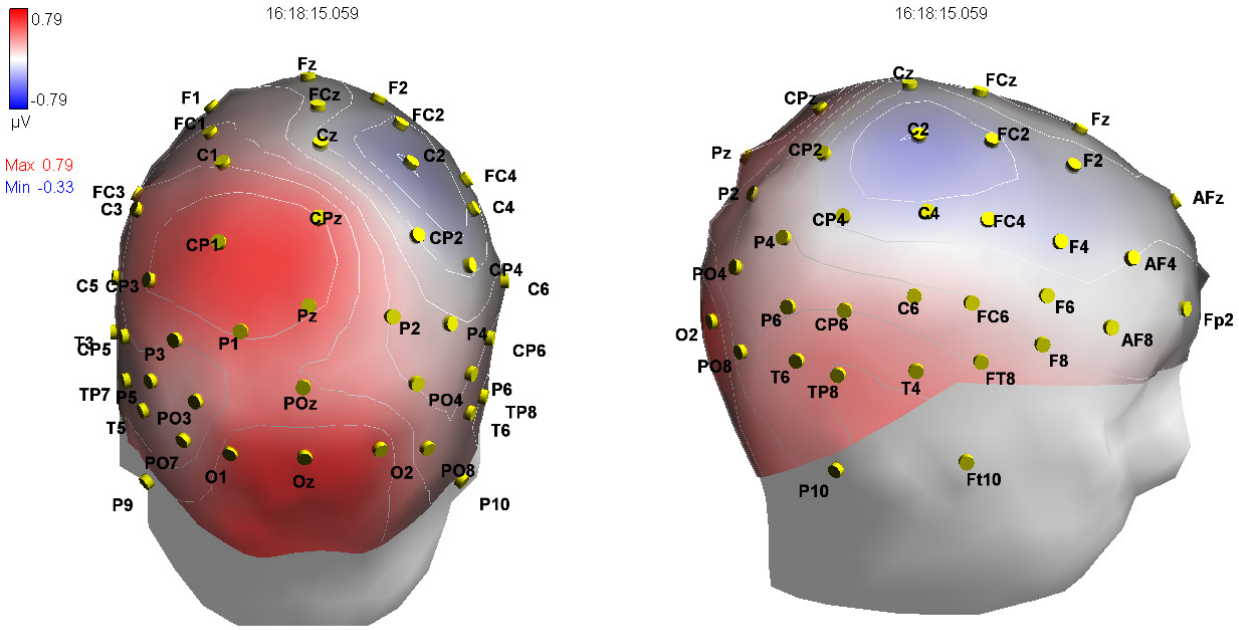


Figure 84 : Cartographie cérébrale en réponse à la stimulation du tibial gauche

- Localisations dipolaire et MUSIC recalées sur l'IRM

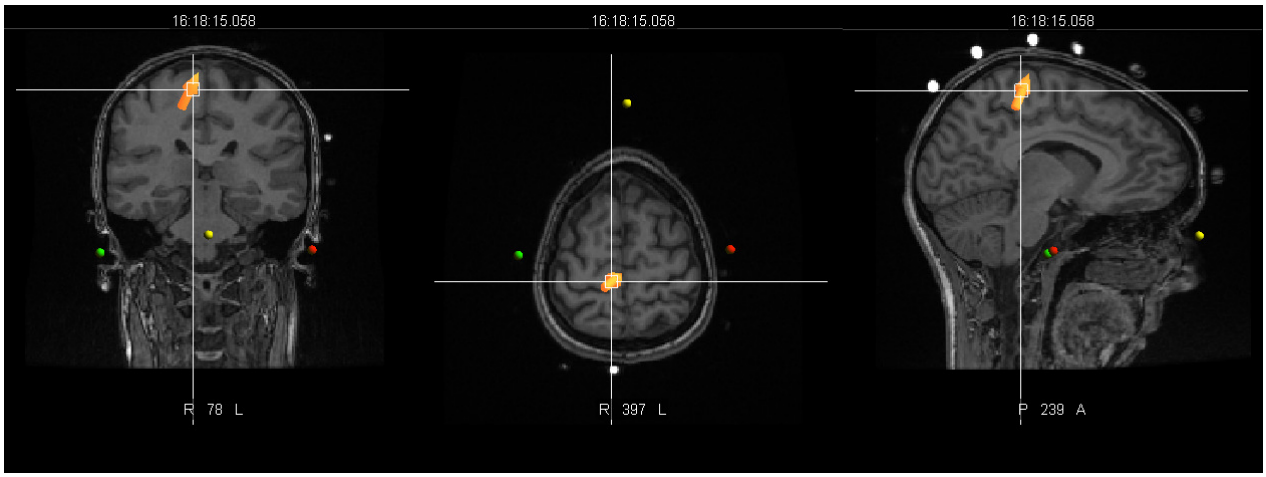


Figure 85 : Localisation dipolaire de l'onde P40 obtenue après stimulation du tibial gauche

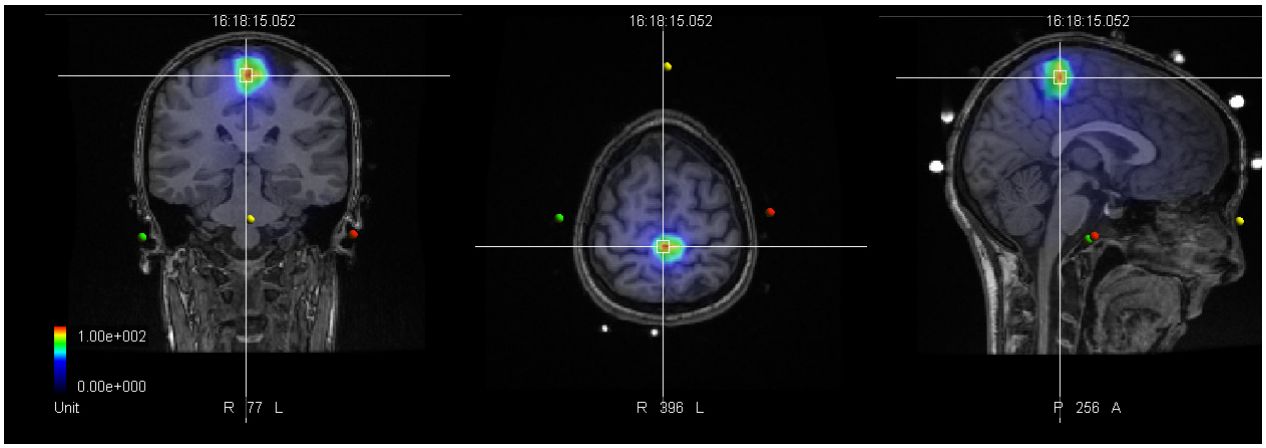


Figure 86 : Localisation MUSIC de l'onde P40 obtenue après stimulation du tibial gauche

4.6 Compatibilité des capteurs EEG en IRMf : étude du cortex sensitif primaire

Le premier critère important à noter est l'absence d'artefact et de déformation sur les images d'IRM fonctionnelle liée à la présence de nos capteurs (voir pages suivantes).

Le tableau ci-dessous présente les résultats obtenus en terme de localisation spatiale (x, y, z) dans l'espace de Talairach et de localisation anatomique chez 4 sujet sains volontaires.

	Localisation de source					**IRMf**				
Sujets	**x**	**y**	**z**	**localisation anatomique**	**AB**	**x**	**y**	**z**	**localisation anatomique**	**AB**
Sujet 1										
Médian Droit	30	-24	49	PreC gauche	4	36	-24	57	PreC et PostC gauche	3,4
Médian Gauche	-24	-24	56	PreC droit	4	-30	-30	57	PreC et PostC droit	3,4
Sujet 2										
Médian Droit	15	-42	49	PreC gauche	4	20	-32	56	PreC et PostC gauche	3,4
Médian Gauche	-28	-17	51	PreC droit	4	-25	-28	67	PreC et PostC droit	3,4
Sujet 3										
Médian droit	26	-21	52	PostC gauche	3	40	-27	49	PreC et PostC gauche	3,4
Médian gauche	-34	-28	52	PreC droit	4	-30	-34	49	PreC et PostC droit	3,4
Sujet 4										
Tibial Droit	10	-27	68	Lobule ParaCentral PreC gauche	6	7	-30	67	Lobule ParaC gauche	6

Tableau 12 : Localisations spatiales et anatomiques des générateurs de PES en IRMf et avec la localisation de source.
PreC : gyrus pré-central, PostC : gyrus post-central, ParaC : paracentral, F2 : gyrus frontal moyen.

Les variations spatiales moyennes observées entre les deux méthodes sont de 6,0 mm en x, 6,1 mm en y et 5,7 mm en z. Les figures 87 à 93 montrent les localisations anatomiques obtenues avec la localisation de source et l'IRM fonctionnelle.

Sujet 1 :

Main droite

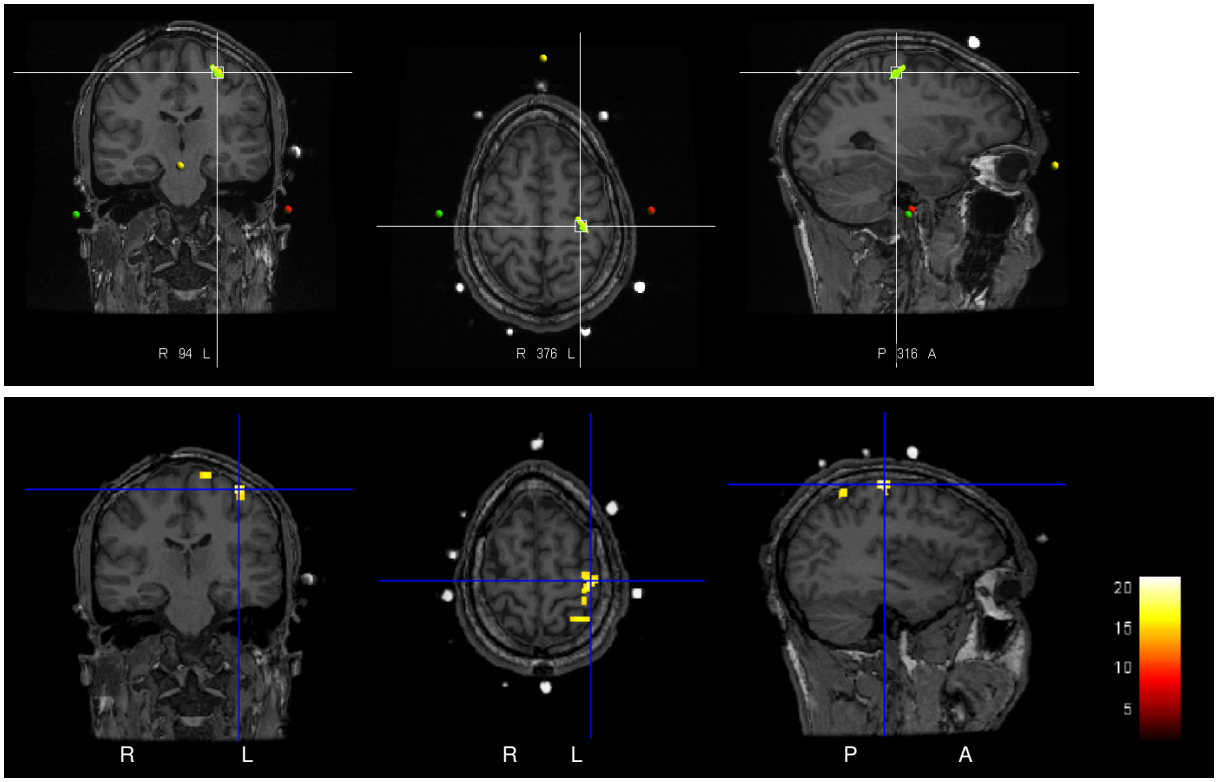


Figure 87 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian droit avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 1

Main gauche

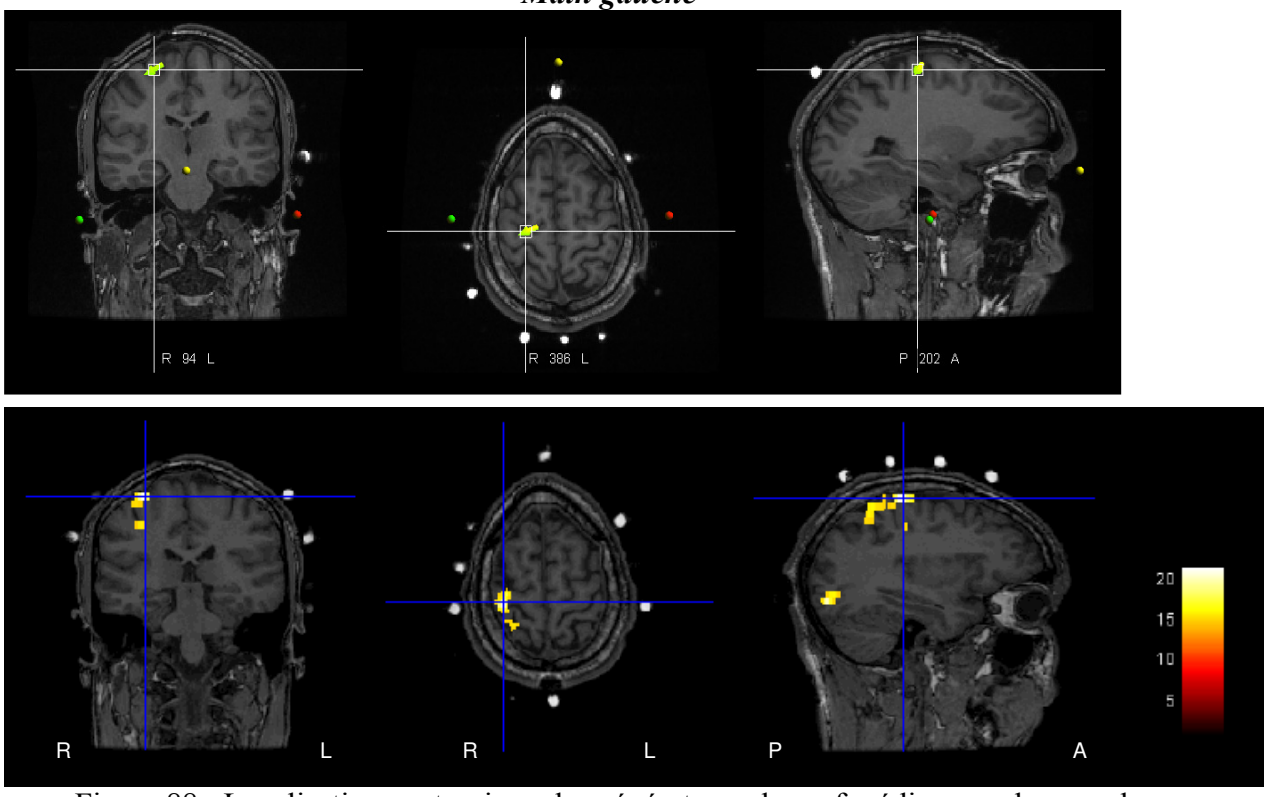


Figure 88 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian gauche avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 1

❖ ***Sujet 2 :***

Main droite

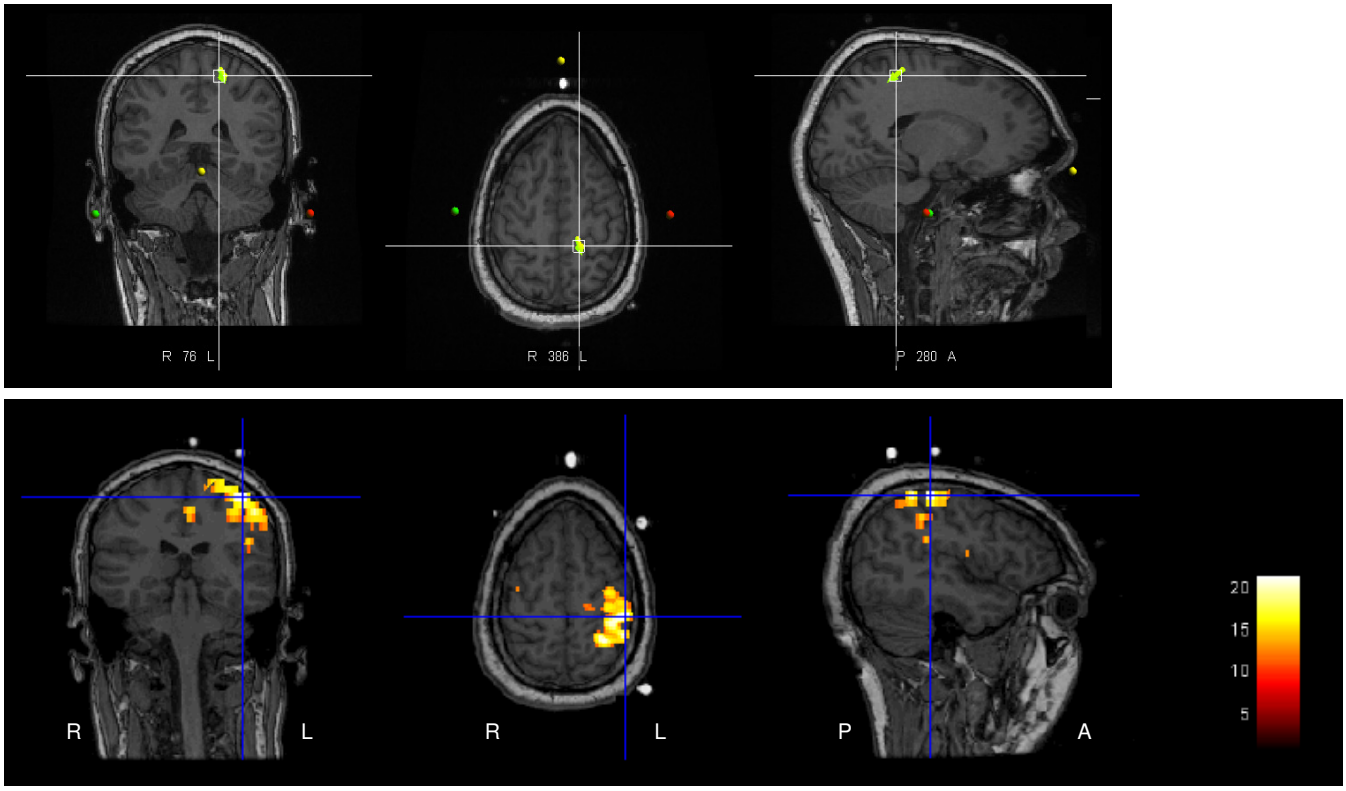


Figure 89 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian droit avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 2

Main gauche

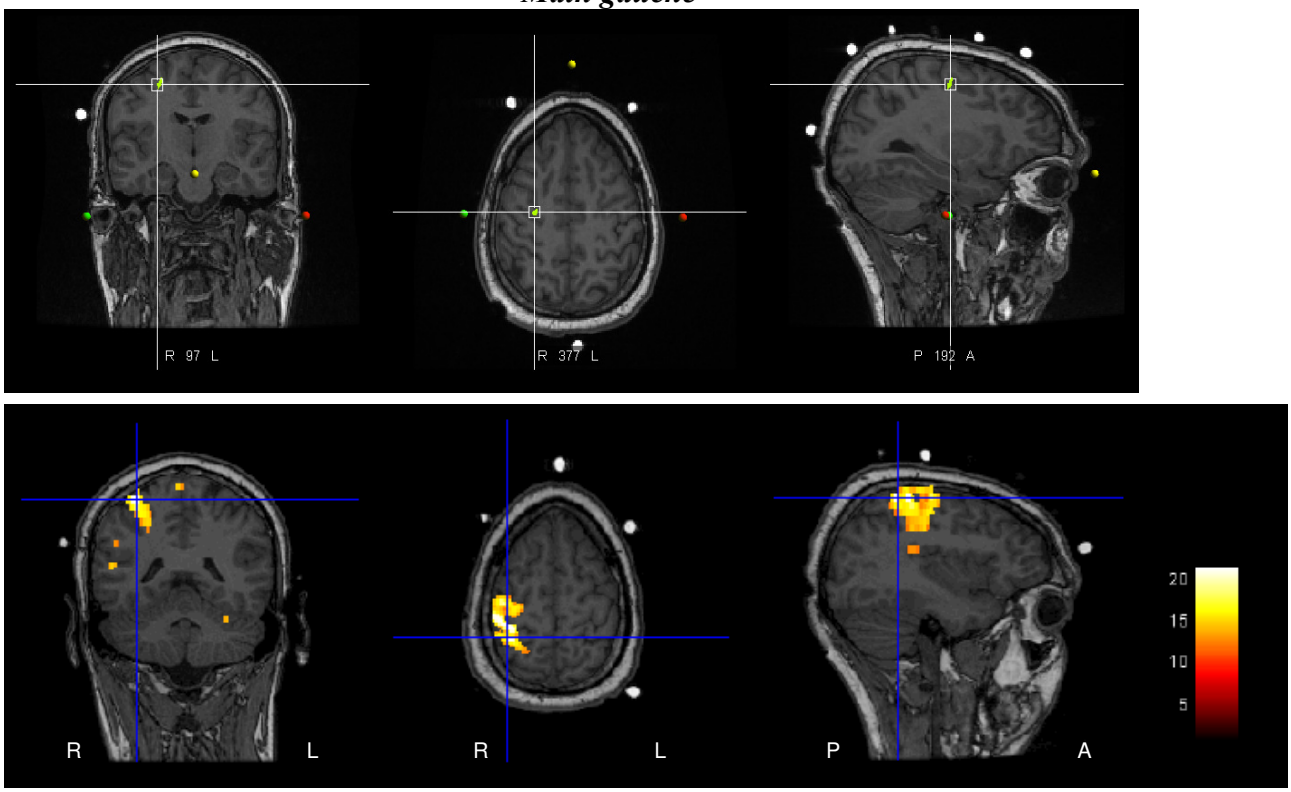


Figure 90 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian gauche avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 2

❖ ***Sujet 3 :***

Main droite

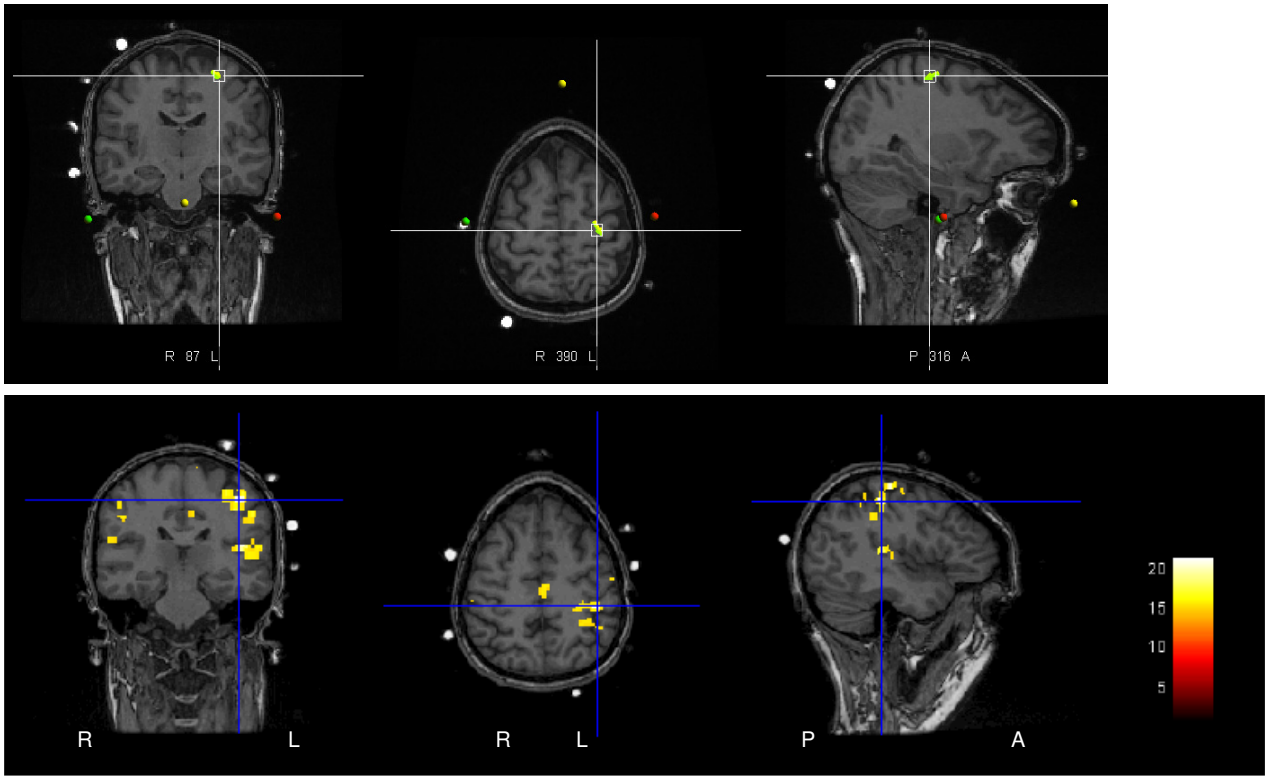


Figure 91 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian droit avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 3

Main gauche

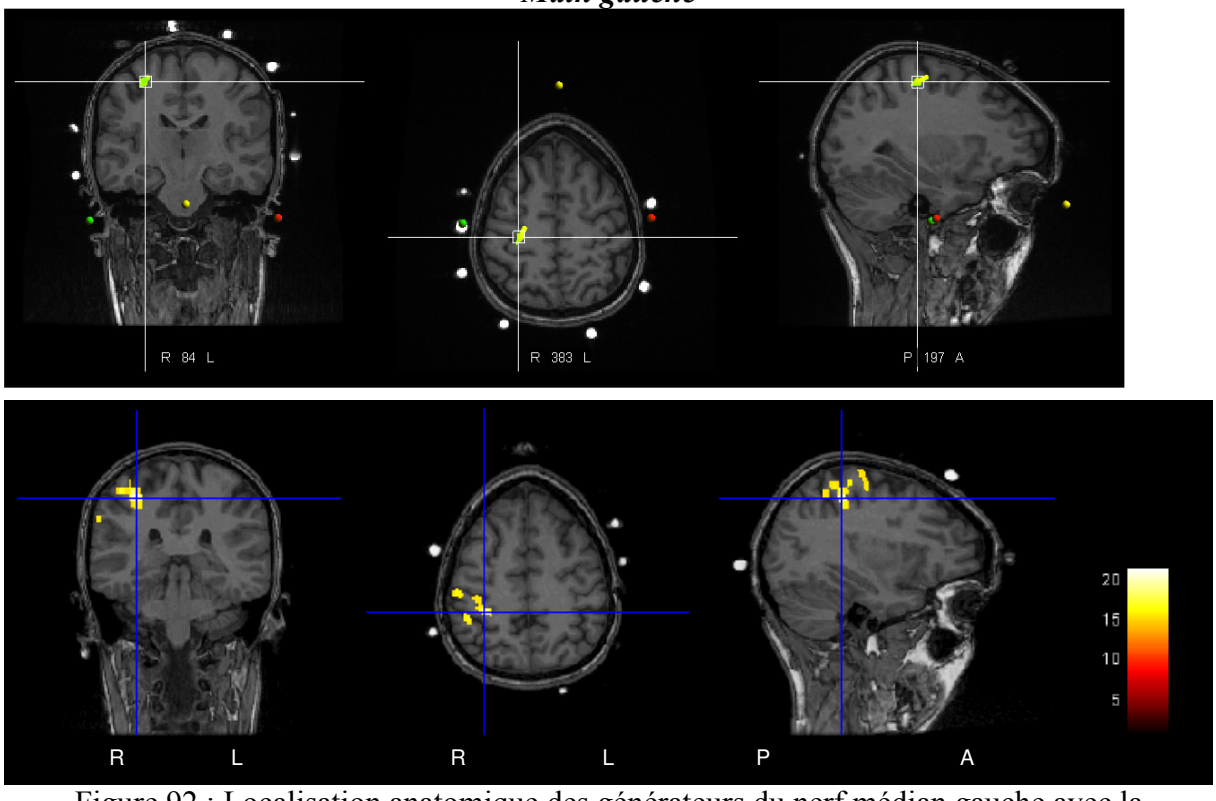


Figure 92 : Localisation anatomique des générateurs du nerf médian gauche avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 3

❖ ***Sujet 4 :***

Pied droit

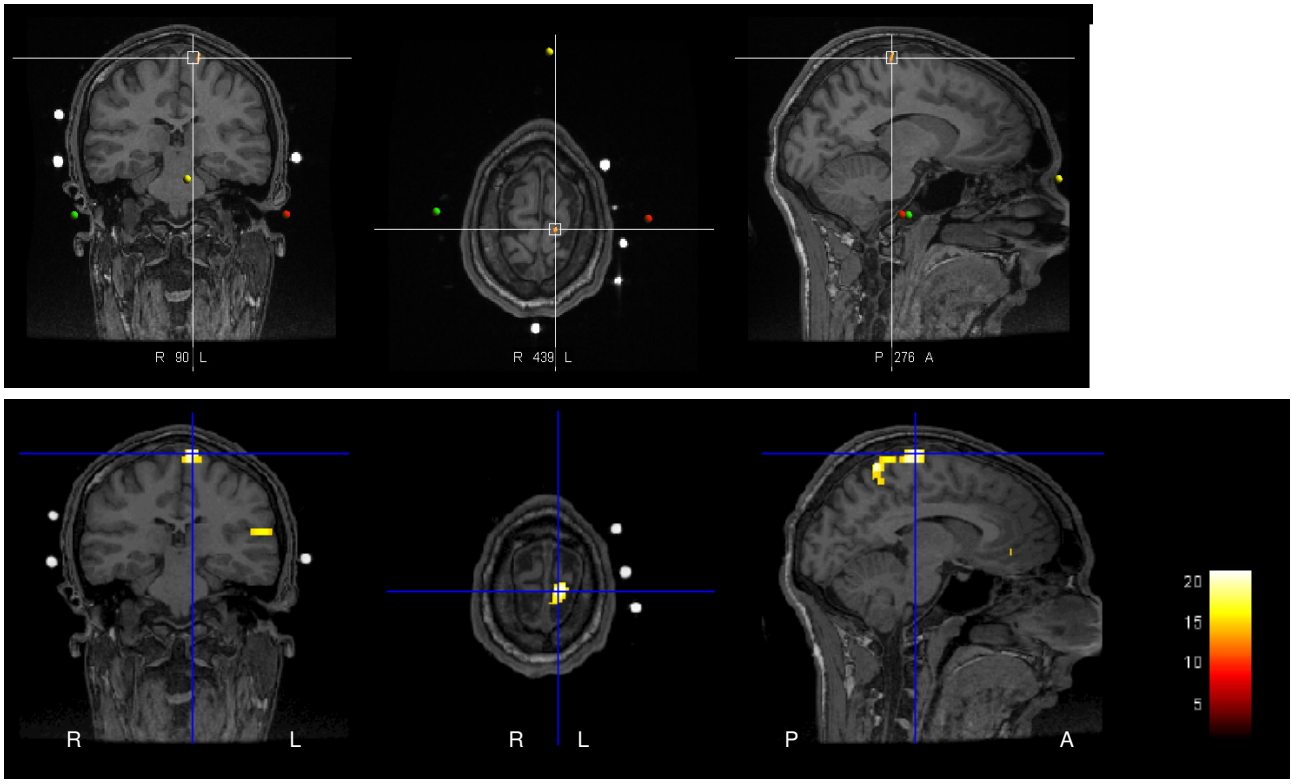


Figure 93 : Localisation anatomique des générateurs du nerf tibial droit avec la localisation de source (en haut) et l'IRMf (en bas) chez le sujet 4

4.7 Localisation neuroanatomique des pointes intercritiques chez des patients présentant une épilepsie partielle postérieure

Huit patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante ont été étudiés. Deux modèles de source ont été utilisés à savoir la modélisation dipolaire et MUSIC. Les localisations anatomiques obtenues pour chacun des patients sont résumées ci-dessous :

- DOL_TO : Gyrus fusiforme droit (85%)
- ENG_NA : Gyrus occipito-temporal latéral droit (90%)
- GER_DA : Gyrus frontal inférieur gauche (60%), Gyrus temporal supérieur gauche (40%)
- GRU_DI : Gyrus parahippocampique droit (85%)
- GUY_SA : Pôle temporal gauche (80%)
- JAC_NA : Insula (60%), Pôle temporal gauche (40%)
- PER_NO : Gyrus pariétal inférieur droit (90%)
- SEF_SI : Gyrus temporal moyen droit (95%)

Les résultats obtenus sont identiques avec le modèle MUSIC.

4.8 Projection neuroanatomique des capteurs EEG en IRM

Deux types de résultats ont été obtenus à partir de cette étude. Le premier concerne la localisation neuroanatomique des capteurs comprenant les coordonnées moyennes dans l'espace de Talairach, le nom des gyri cérébraux et les aires de Brodmann associées. Le second résultat montre la variabilité des coordonnées moyennes et les aires de Brodmann obtenues à partir de l'étude de notre population comprenant 16 sujets ne présentant pas d'anomalies morphologiques cérébrales.

4.8.1 Localisation anatomique

Le tableau 13 présente pour chacun des capteurs du système international 10/10, ses coordonnées moyennes dans l'espace de Talairach, son gyrus et son aire de Brodmann (AB) associés. Les résultats présentés sont classés de façon antéro-postérieure et de gauche à droite selon la figure 94.

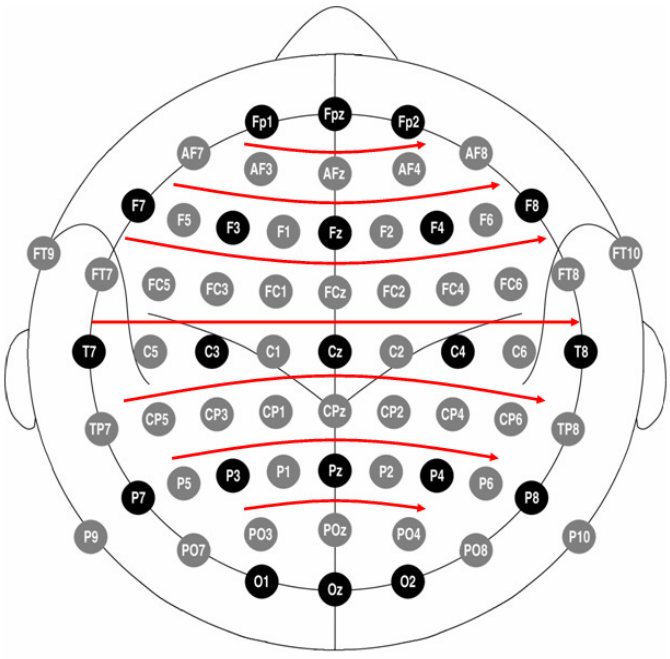


Figure 94 : Illustration montrant le mode de classement des capteurs pour la localisation anatomique.

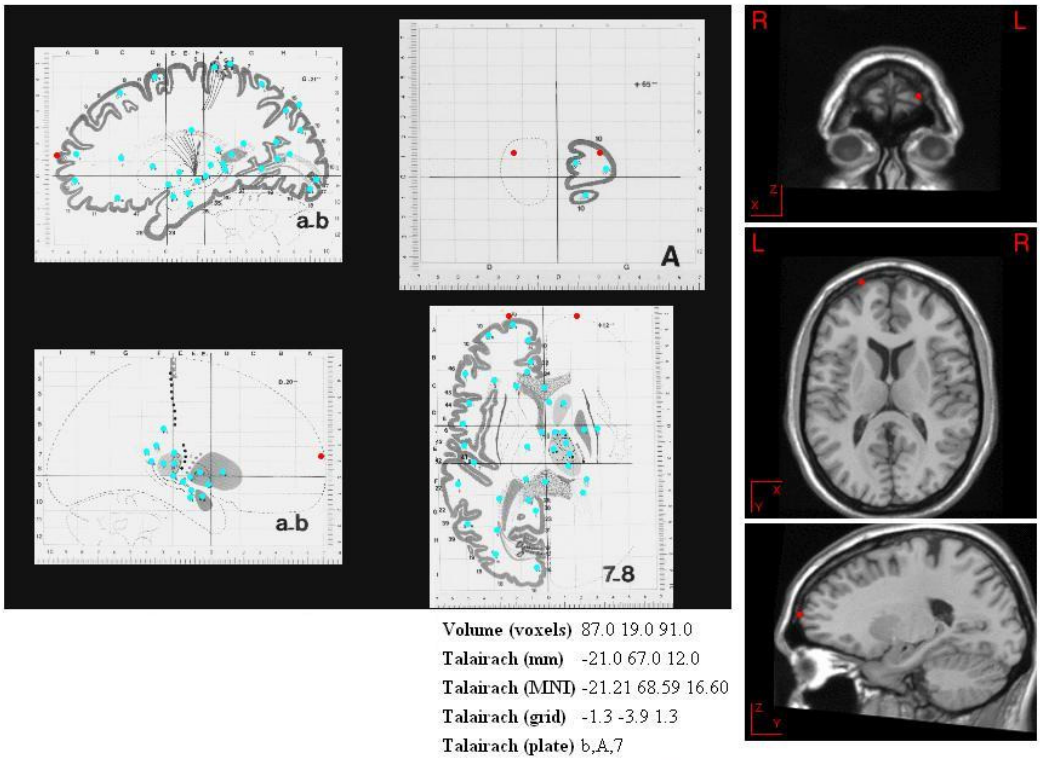
Labels	x moy	y moy	z moy	Gyri	AB
FP1	-21,2	66,9	12,1	Gyrus Frontal Supérieur (F1)	10
FPz	1,4	65,1	11,3	Gyrus Frontal Médian (F1)	10
FP2	24,3	66,3	12,5	Gyrus Frontal Supérieur (F1)	10
AF7	-41,7	52,8	11,3	Gyrus Frontal Moyen (F2)	10
AF3	-32,7	48,4	32,8	Gyrus Frontal Supérieur (F1)	9
AFz	1,8	54,8	37,9	Gyrus Frontal Médian (F1)	9
AF4	35,1	50,1	31,1	Gyrus Frontal Supérieur (F1)	9
AF8	43,9	52,7	9,3	Gyrus Frontal Moyen (F2)	10
F7	-52,1	28,6	3,8	Gyrus Frontal Inférieur (F3)	45
F5	-51,4	26,7	24,7	Gyrus Frontal Moyen (F2)	46
F3	-39,7	25,3	44,7	Gyrus Frontal Moyen (F2)	8
F1	-22,1	26,8	54,9	Gyrus Frontal Supérieur (F1)	6
Fz	0,0	26,8	60,6	Gyrus Frontal Supérieur (F1)	6
F2	23,6	28,2	55,6	Gyrus Frontal Supérieur (F1)	6
F4	41,9	27,5	43,9	Gyrus Frontal Moyen (F2)	8
F6	52,9	28,7	25,2	Gyrus Frontal Moyen (F2)	46
F8	53,2	28,4	3,1	Gyrus Frontal Inférieur (F3)	45
FT9	-53,8	-2,1	-29,1	Gyrus Temporal Inférieur (T3)	20
FT7	-59,2	3,4	-2,1	Gyrus Temporal Supérieur (T1)	22
FC5	-59,1	3,0	26,1	Gyrus Pre-central	6
FC3	-45,5	2,4	51,3	Gyrus Frontal Moyen (F2)	6
FC1	-24,7	0,3	66,4	Gyrus Frontal Supérieur (F1)	6
FCz	1,0	1,0	72,8	Scissure interhémisphérique	6
FC2	26,1	3,2	66,0	Gyrus Frontal Supérieur (F1)	6
FC4	47,5	4,6	49,7	Gyrus Frontal Moyen (F2)	6
FC6	60,5	4,9	25,5	Gyrus Pre-central	6
FT8	60,2	4,7	-2,8	Gyrus Temporal Supérieur (T1)	22
FT10	55,0	-3,6	-31,0	Gyrus Temporal Inférieur (T3)	20
T7	-65,8	-17,8	-2,9	Gyrus Temporal Moyen (T2)	21
C5	-63,6	-18,9	25,8	Gyrus Post-central	123
C3	-49,1	-20,7	53,2	Gyrus Post-central	123
C1	-25,1	-22,5	70,1	Gyrus Pre-central	4
Cz	0,8	-21,9	77,4	Scissure interhémisphérique	4
C2	26,7	-20,9	69,5	Gyrus Pre-central	4
C4	50,3	-18,8	53,0	Gyrus Post-central	123
C6	65,2	-18,0	26,4	Gyrus Post-central	123
T8	67,4	-18,5	-3,4	Gyrus Temporal Moyen (T2)	21
TP7	-63,6	-44,7	-4,0	Gyrus Temporal Moyen (T2)	21
CP5	-61,8	-46,2	22,5	Gyrus Supramarginal	40
CP3	-46,9	-47,7	49,7	Lobule Pariétal Inférieur	40
CP1	-24,0	-49,1	66,1	Gyrus Post-central	7
CPz	0,7	-47,9	72,6	Scissure interhémisphérique	7
CP2	25,8	-47,1	66,0	Gyrus Post-central	7
CP4	49,5	-45,5	50,7	Lobule Pariétal Inférieur	40
CP6	62,9	-44,6	24,4	Gyrus Supramarginal	40
TP8	64,6	-45,4	-3,7	Gyrus Temporal Moyen (T2)	21

P9	-50,8	-51,3	-37,7	Tonsille cérébelleux	X
P7	-55,9	-64,8	0,0	Gyrus Temporal Inférieur (T3)	37
P5	-52,7	-67,1	19,9	Gyrus Temporal Moyen (T2)	39
P3	-41,4	-67,8	42,4	Precuneus	19
P1	-21,6	-71,3	52,6	Precuneus	7
Pz	0,7	-69,3	56,9	Lobule Pariétal Supérieur	7
P2	24,4	-69,9	53,5	Precuneus	7
P4	44,2	-65,8	42,7	Lobule Pariétal Inférieur	7
P6	54,4	-65,3	20,2	Gyrus Temporal Moyen (T2)	39
P8	56,4	-64,4	0,1	Gyrus Temporal Inférieur (T3)	19
P10	51,0	-53,9	-36,5	Tonsille cérébelleux	X
PO7	-44,0	-81,7	1,6	Gyrus Occipital Moyen	18
PO3	-33,3	-84,3	26,5	Gyrus Occipital Supérieur	19
POz	0,0	-87,9	33,5	Cuneus	19
PO4	35,2	-82,6	26,1	Gyrus Occipital Supérieur	19
PO8	43,3	-82,0	0,7	Gyrus Occipital Moyen	18
O1	-25,8	-93,3	7,7	Gyrus Occipital Moyen	18
Oz	0,3	-97,1	8,7	Cuneus	18
O2	25,0	-95,2	6,2	Gyrus Occipital Moyen	18

Tableau 13 : Coordonnées moyennes dans l'espace de Talairach, gyri et aires de Brodmann (AB) des capteurs EEG de surface selon le système international 10/10.

A partir de ces coordonnées et localisations, nous avons construit un atlas anatomique grâce à l'outil informatique de l'International Neuroimaging Consortium (INC). Seuls les localisations anatomiques des capteurs issus du système international 10/20 sont représentées. Les autres localisations sont visibles en Annexe 6.
Les électrodes FT9. FT10, P9 et P10 ont été retirées de cet atlas étant donné leur position anatomique trop basse qui engendre des localisations aberrantes. La localisation anatomique est donnée par un point rouge affiché à la fois sur une IRM moyenne et sur les planches anatomiques de Talairach.

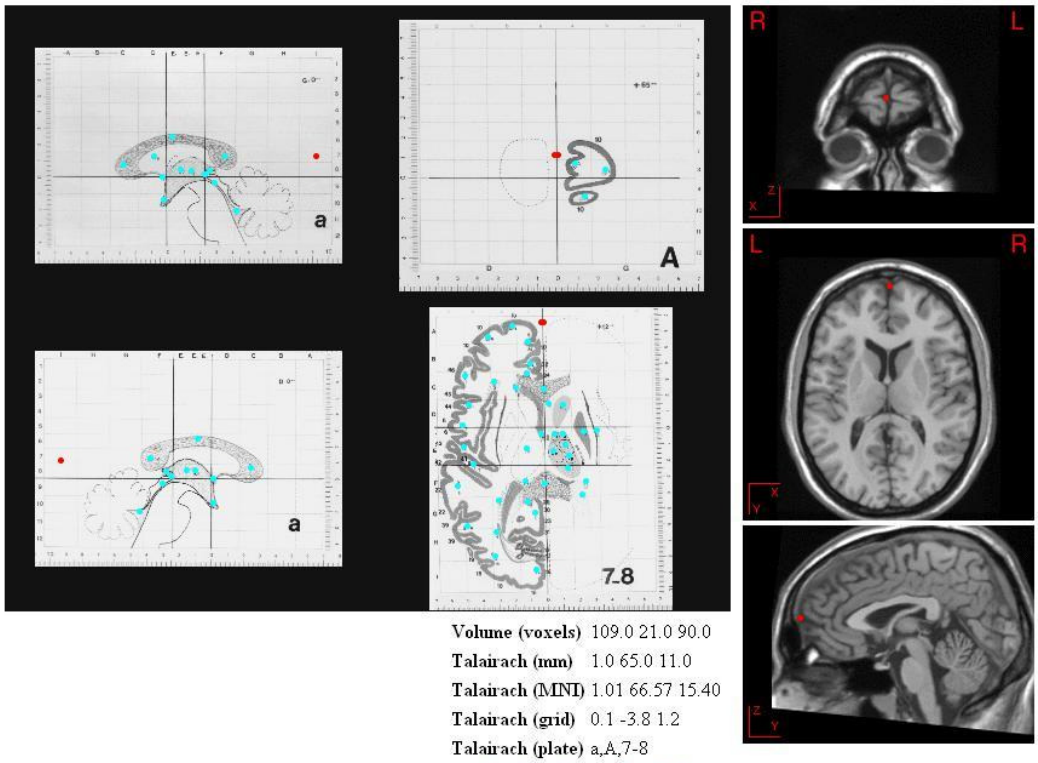
FP1 :



Volume (voxels) 87.0 19.0 91.0
Talairach (mm) -21.0 67.0 12.0
Talairach (MNI) -21.21 68.59 16.60
Talairach (grid) -1.3 -3.9 1.3
Talairach (plate) b,A,7

Gyrus frontalis superior (GFs)
(5.26 mm)

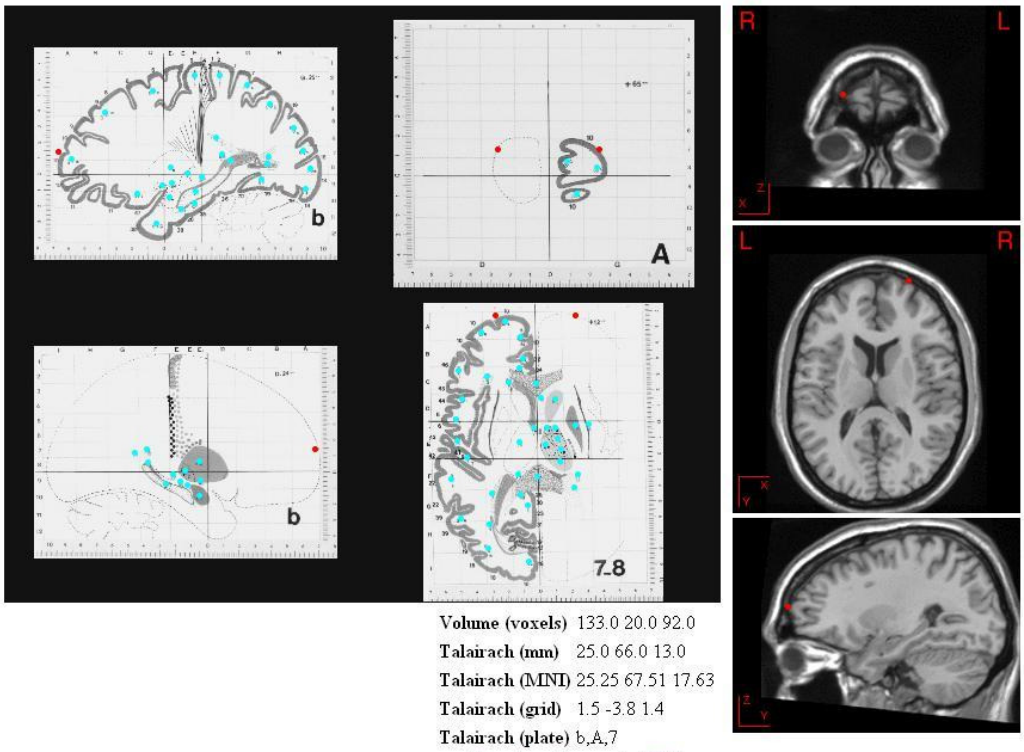
FPz :



Volume (voxels) 109.0 21.0 90.0
Talairach (mm) 1.0 65.0 11.0
Talairach (MNI) 1.01 66.57 15.40
Talairach (grid) 0.1 -3.8 1.2
Talairach (plate) a,A,7-8

Gyrus frontalis medialis (GFd)
(8.45 mm)

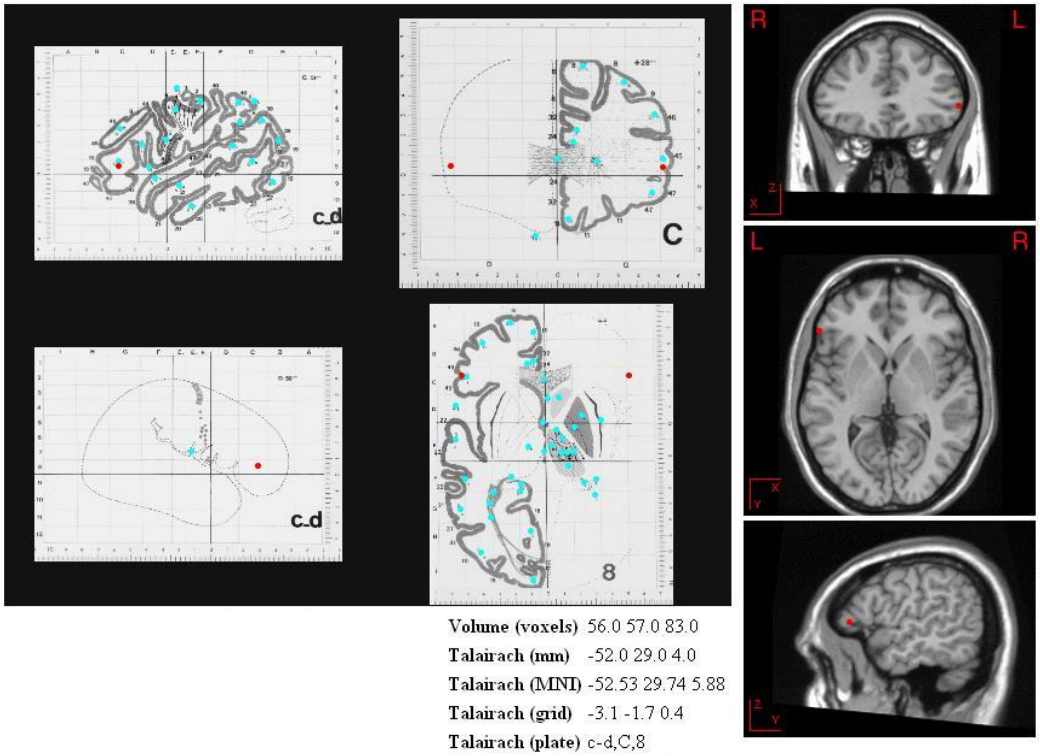
FP2 :



Volume (voxels) 133.0 20.0 92.0
Talairach (mm) 25.0 66.0 13.0
Talairach (MNI) 25.25 67.51 17.63
Talairach (grid) 1.5 -3.8 1.4
Talairach (plate) b,A,7

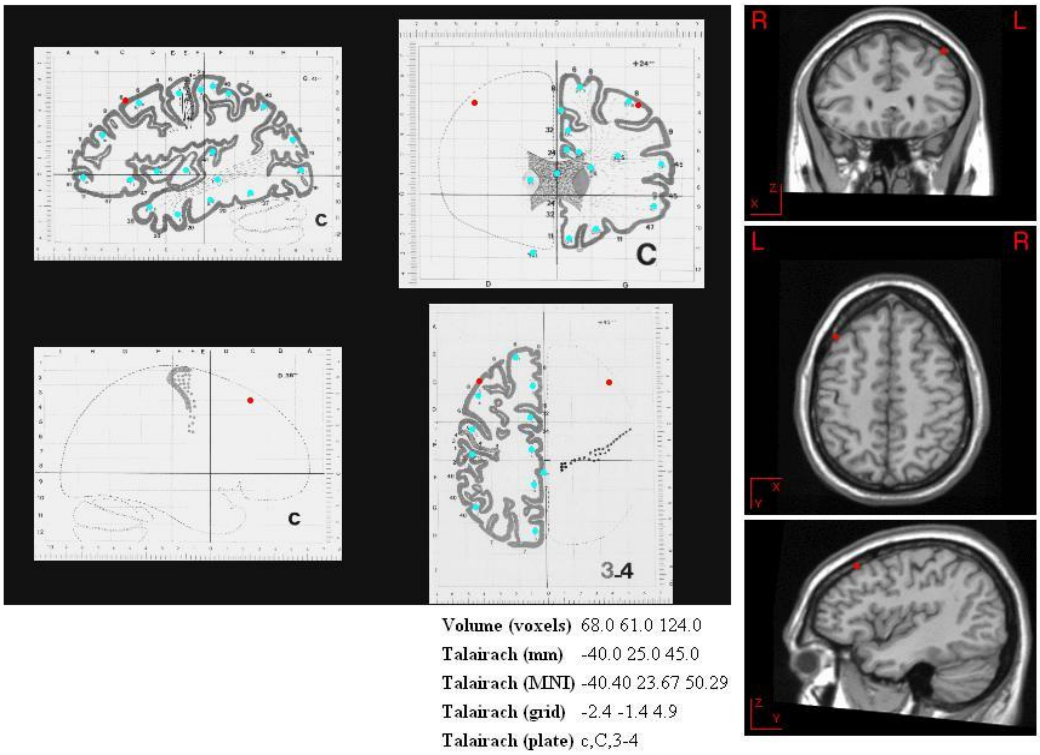
Gyrus frontalis superior (GFs)
(7.15 mm)

F7 :



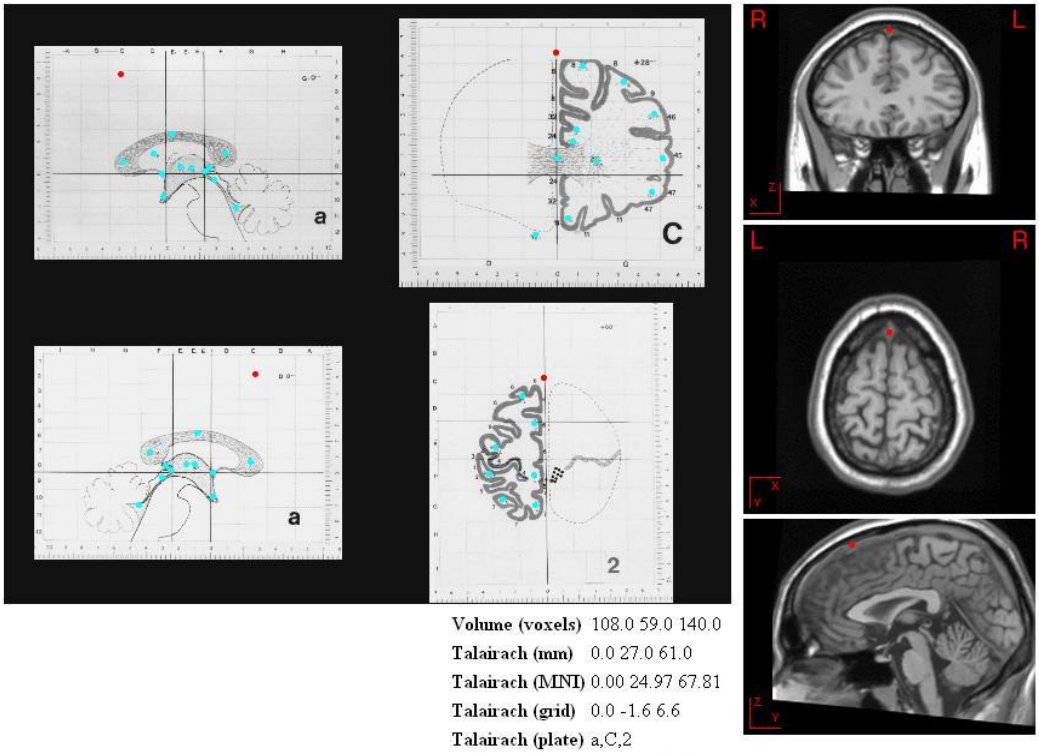
Volume (voxels) 56.0 57.0 83.0
Talairach (mm) -52.0 29.0 4.0
Talairach (MNI) -52.53 29.74 5.88
Talairach (grid) -3.1 -1.7 0.4
Talairach (plate) c-d,C,8
Gyrus frontalis inferior (GFi)
(3.45 mm)

F3 :



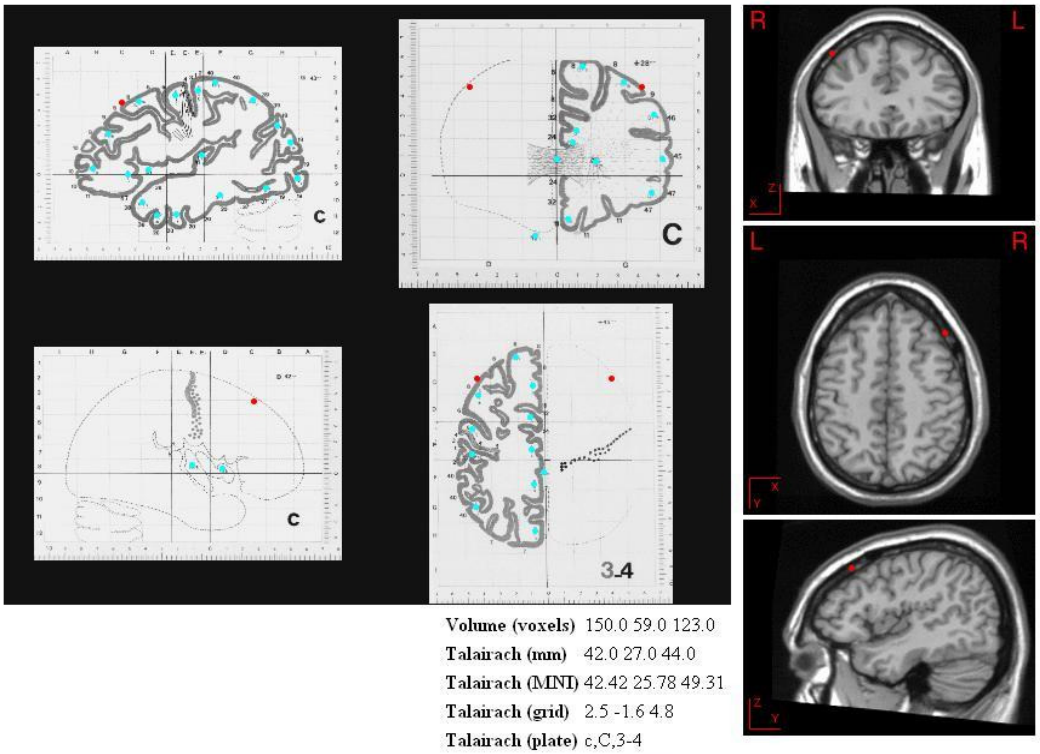
Volume (voxels) 68.0 61.0 124.0
Talairach (mm) -40.0 25.0 45.0
Talairach (MNI) -40.40 23.67 50.29
Talairach (grid) -2.4 -1.4 4.9
Talairach (plate) c,C,3-4
Gyrus frontalis medius (GFm)
(4.85 mm)

Fz :



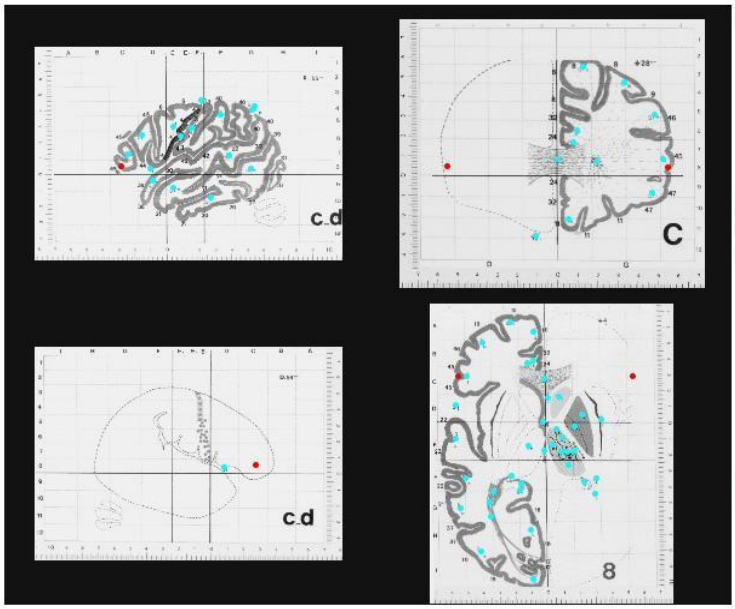
Volume (voxels) 108.0 59.0 140.0
Talairach (mm) 0.0 27.0 61.0
Talairach (MNI) 0.00 24.97 67.81
Talairach (grid) 0.0 -1.6 6.6
Talairach (plate) a,C,2
Gyrus frontalis medialis (GFd)
(8.19 mm)

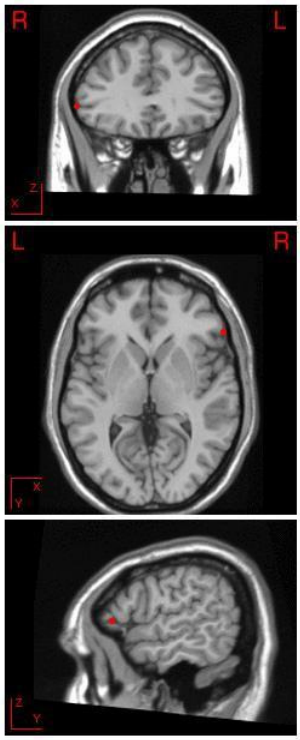
F4 :



Volume (voxels) 150.0 59.0 123.0
Talairach (mm) 42.0 27.0 44.0
Talairach (MNI) 42.42 25.78 49.31
Talairach (grid) 2.5 -1.6 4.8
Talairach (plate) c,C,3-4
Gyrus frontalis medius (GFm)
(7.59 mm)

F8 :

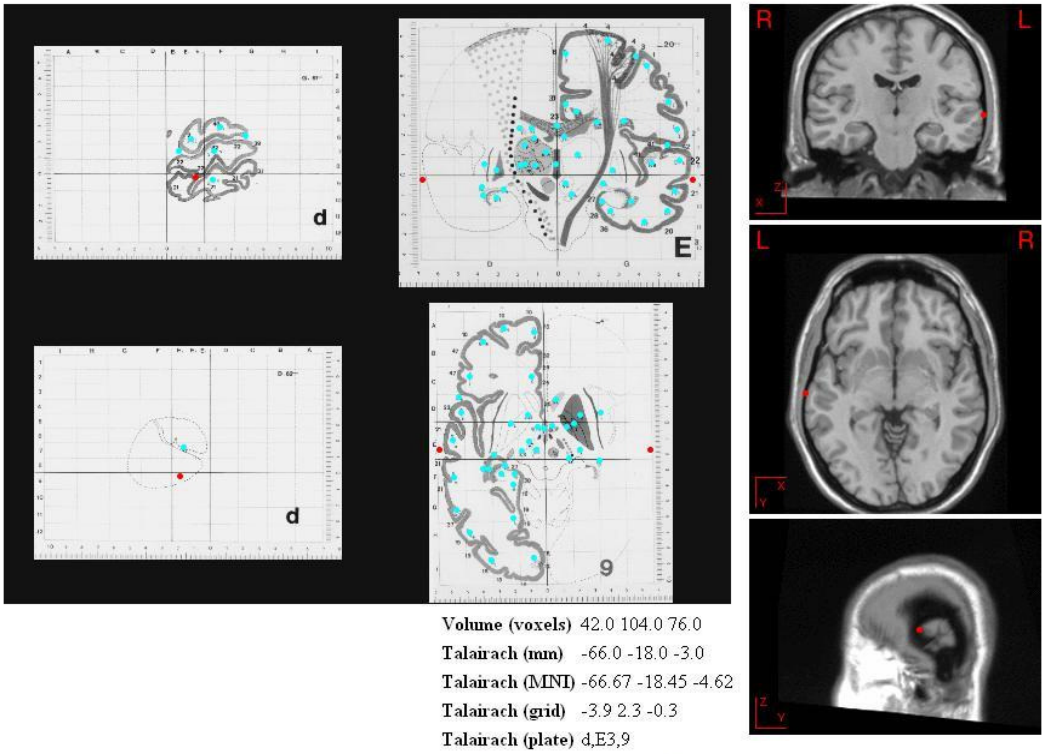




Volume (voxels) 162.0 58.0 83.0
Talairach (mm) 54.0 28.0 4.0
Talairach (MNI) 54.55 28.71 5.83
Talairach (grid) 3.2 -1.6 0.4
Talairach (plate) c-d,C,8

Gyrus frontalis inferior (GFi)
(4.60 mm)

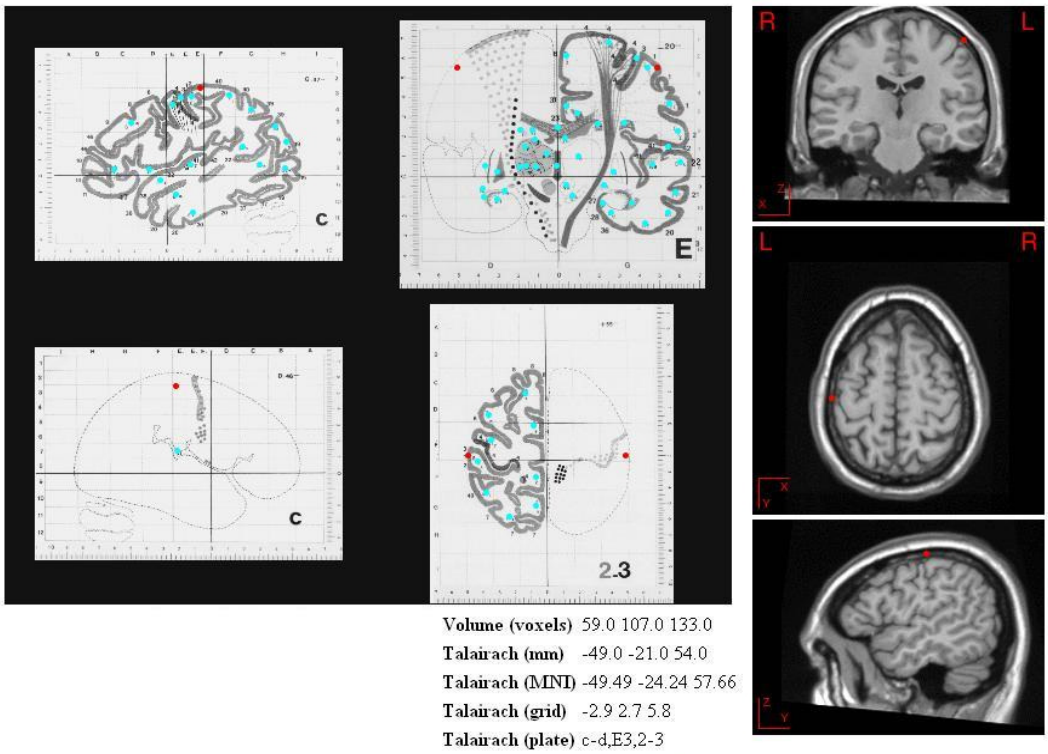
T7 (T3) :



Volume (voxels) 42.0 104.0 76.0
Talairach (mm) -66.0 -18.0 -3.0
Talairach (MNI) -66.67 -18.45 -4.62
Talairach (grid) -3.9 2.3 -0.3
Talairach (plate) d,E3,9

Gyrus temporalis medius (GTm)
(9.44 mm)

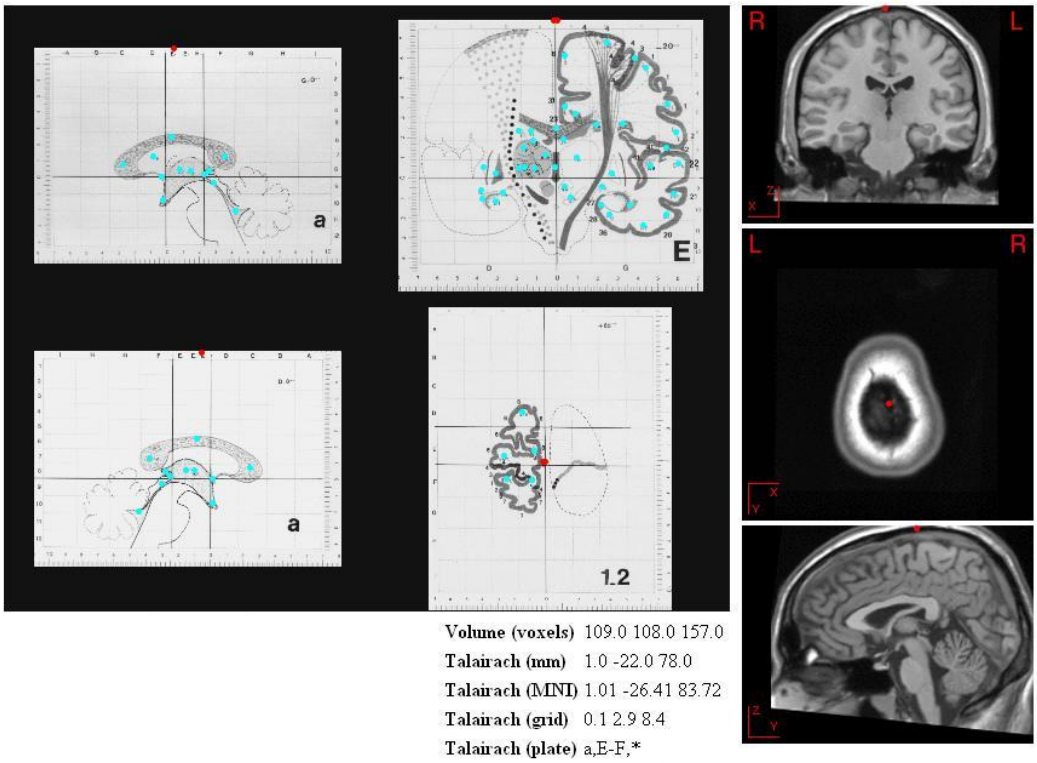
C3 :



Volume (voxels) 59.0 107.0 133.0
Talairach (mm) -49.0 -21.0 54.0
Talairach (MNI) -49.49 -24.24 57.66
Talairach (grid) -2.9 2.7 5.8
Talairach (plate) c-d,E3,2-3

Gyrus postcentralis (GPoC)
(4.88 mm)

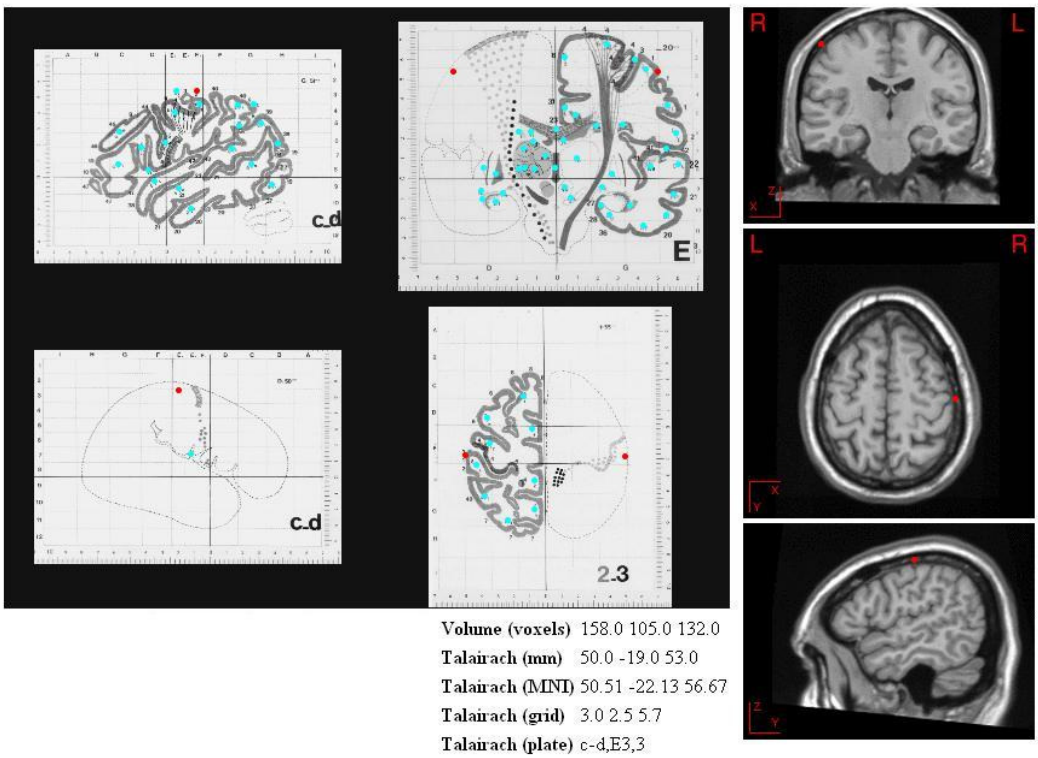
Cz :



Volume (voxels) 109.0 108.0 157.0
Talairach (mm) 1.0 -22.0 78.0
Talairach (MNI) 1.01 -26.41 83.72
Talairach (grid) 0.1 2.9 8.4
Talairach (plate) a,E-F,*

Gyrus precentralis (GPrC)
(14.20 mm)

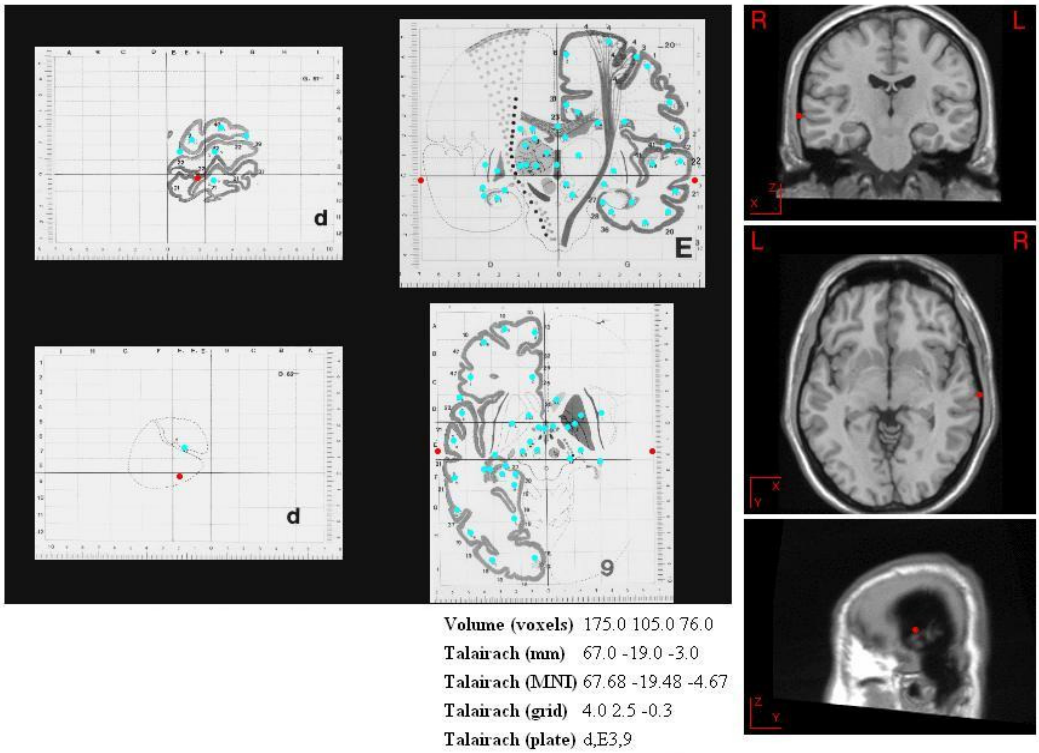
C4 :



Volume (voxels) 158.0 105.0 132.0
Talairach (mm) 50.0 -19.0 53.0
Talairach (MNI) 50.51 -22.13 56.67
Talairach (grid) 3.0 2.5 5.7
Talairach (plate) c-d,E3,3

Gyrus postcentralis (GPoC)
(4.17 mm)

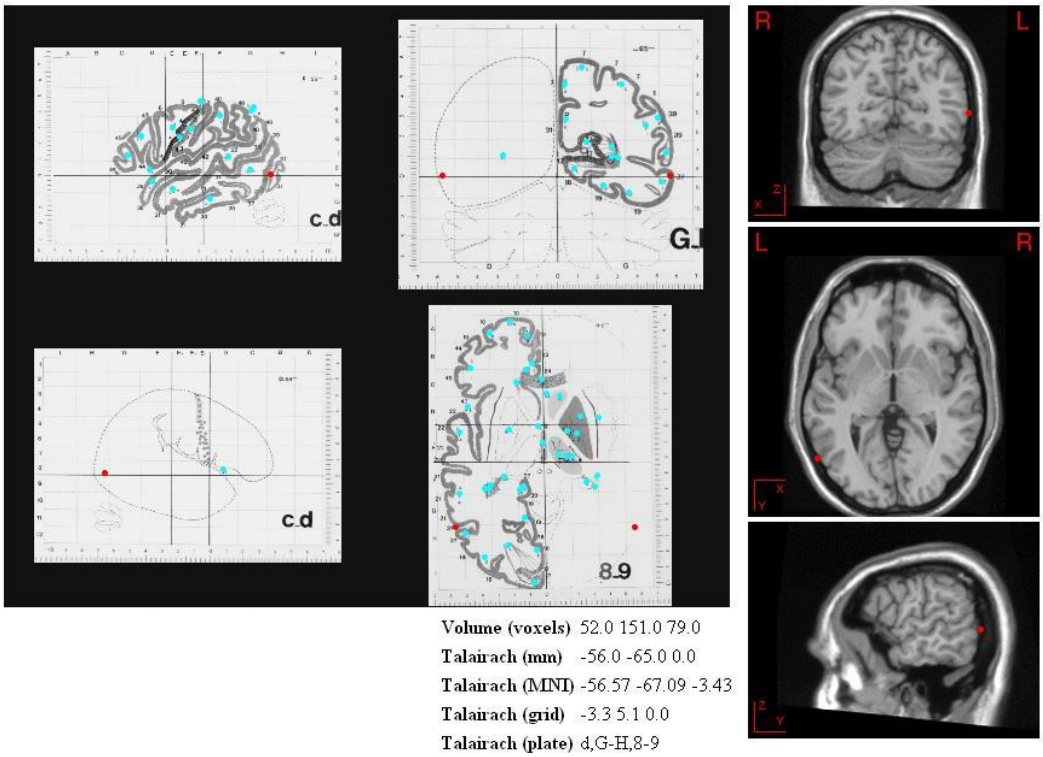
T8 (T4) :



Volume (voxels) 175.0 105.0 76.0
Talairach (mm) 67.0 -19.0 -3.0
Talairach (MNI) 67.68 -19.48 -4.67
Talairach (grid) 4.0 2.5 -0.3
Talairach (plate) d,E3,9

Gyrus temporalis medius (GTm)
(10.85 mm)

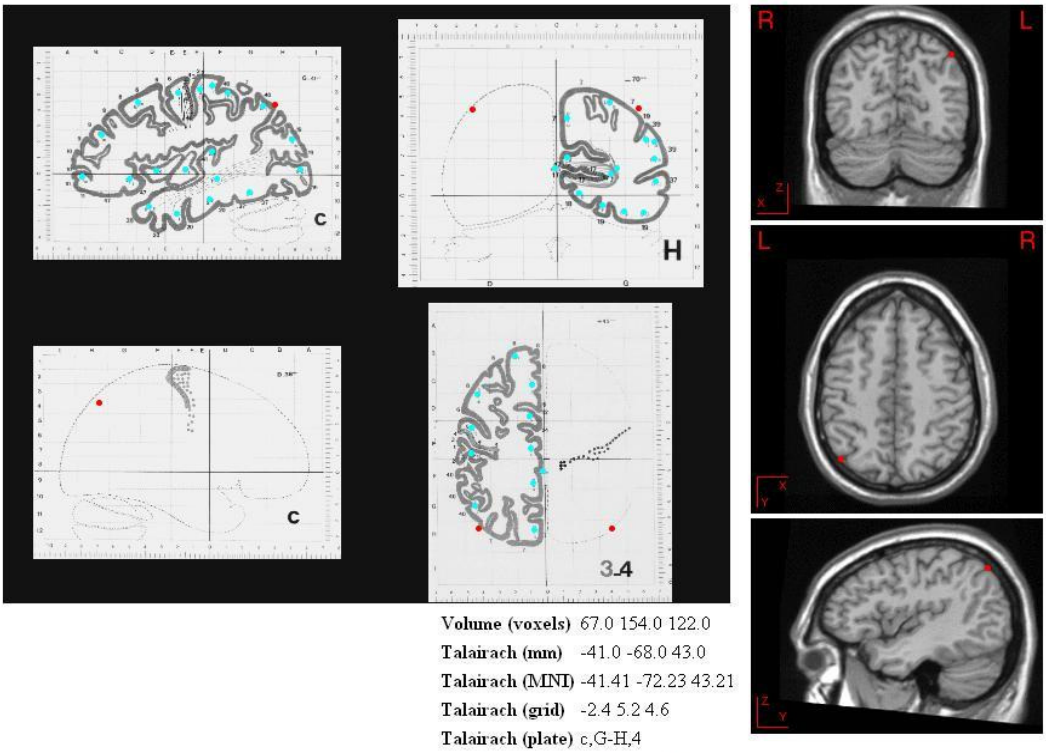
P7 (T5) :



Volume (voxels) 52.0 151.0 79.0
Talairach (mm) -56.0 -65.0 0.0
Talairach (MNI) -56.57 -67.09 -3.43
Talairach (grid) -3.3 5.1 0.0
Talairach (plate) d,G-H,8-9

Gyrus temporalis inferior (GTi)
(5.20 mm)

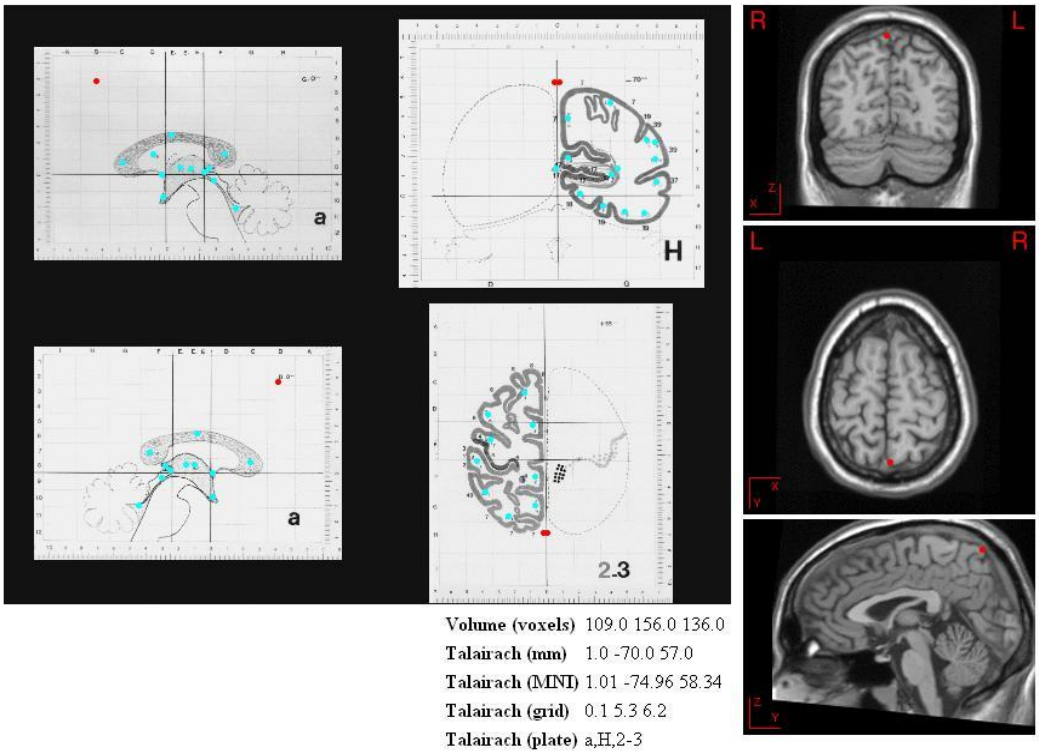
P3 :



Volume (voxels) 67.0 154.0 122.0
Talairach (mm) -41.0 -68.0 43.0
Talairach (MNI) -41.41 -72.23 43.21
Talairach (grid) -2.4 5.2 4.6
Talairach (plate) c,G-H,4

Lobulus parietalis inferior (LPi)
(7.72 mm)

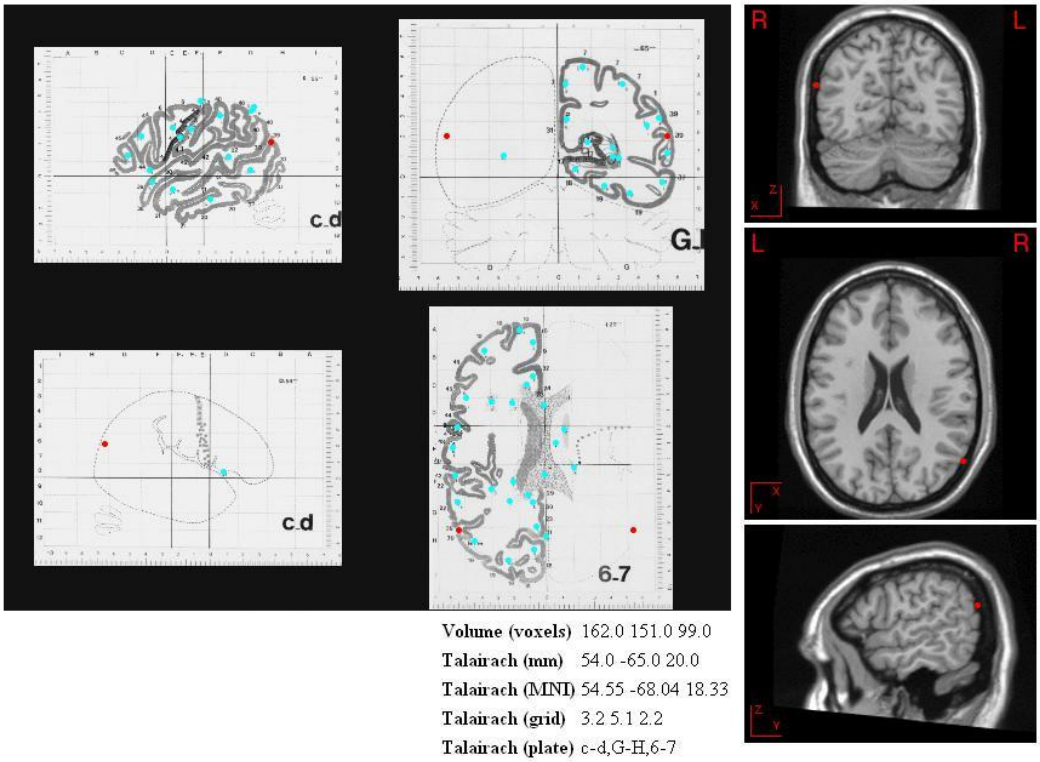
Pz :



Volume (voxels) 109.0 156.0 136.0
Talairach (mm) 1.0 -70.0 57.0
Talairach (MNI) 1.01 -74.96 58.34
Talairach (grid) 0.1 5.3 6.2
Talairach (plate) a,H,2-3

Precuneus (PCu)
(10.54 mm)

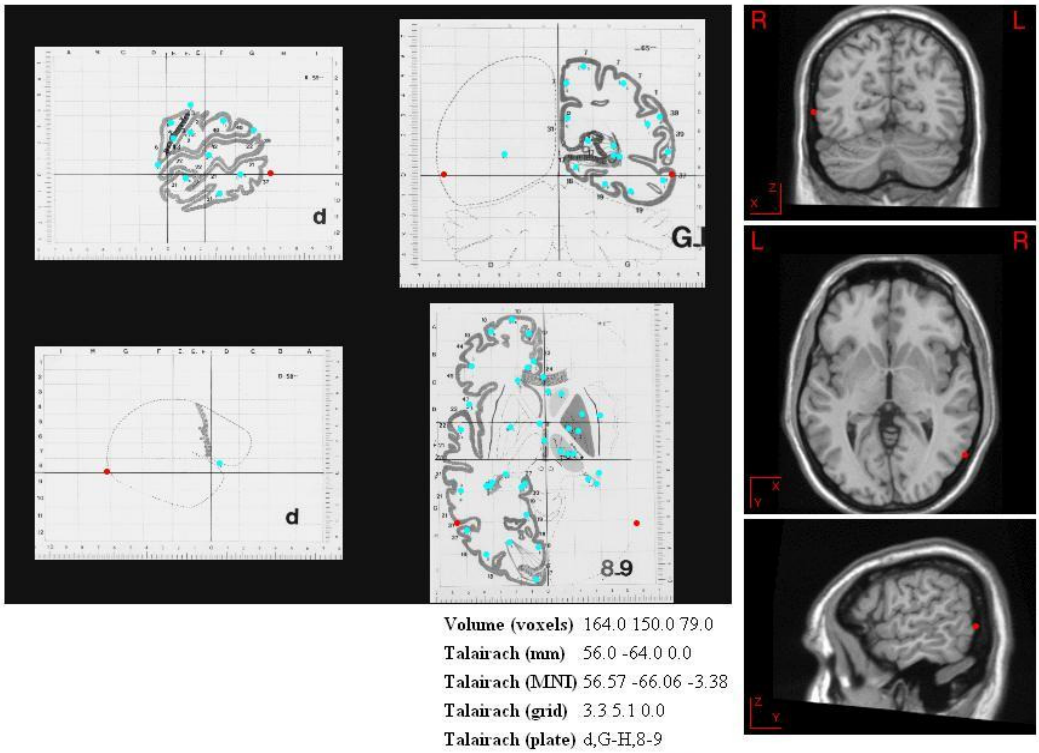
P4 :



Volume (voxels) 162.0 151.0 99.0
Talairach (mm) 54.0 -65.0 20.0
Talairach (MNI) 54.55 -68.04 18.33
Talairach (grid) 3.2 5.1 2.2
Talairach (plate) c-d,G-H,6-7

Gyrus occipitalis medius (GOm)
(5.96 mm)

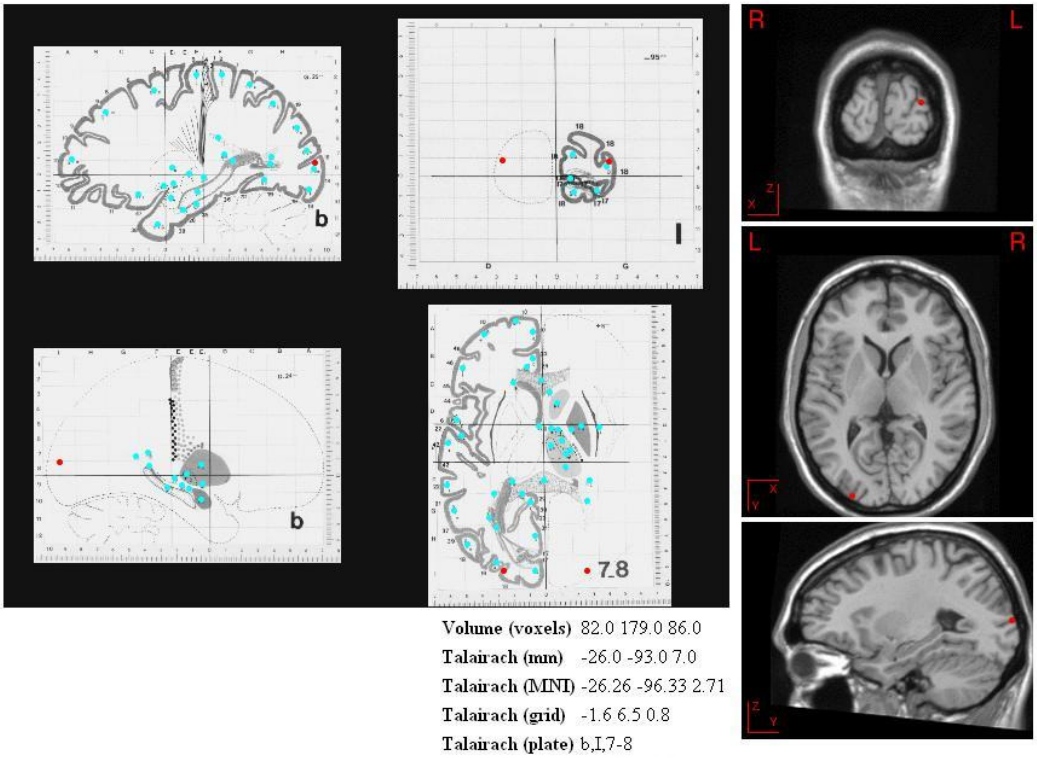
P8 (T6) :



Volume (voxels) 164.0 150.0 79.0
Talairach (mm) 56.0 -64.0 0.0
Talairach (MNI) 56.57 -66.06 -3.38
Talairach (grid) 3.3 5.1 0.0
Talairach (plate) d,G-H,8-9

Gyrus temporalis inferior (GTi)
(5.30 mm)

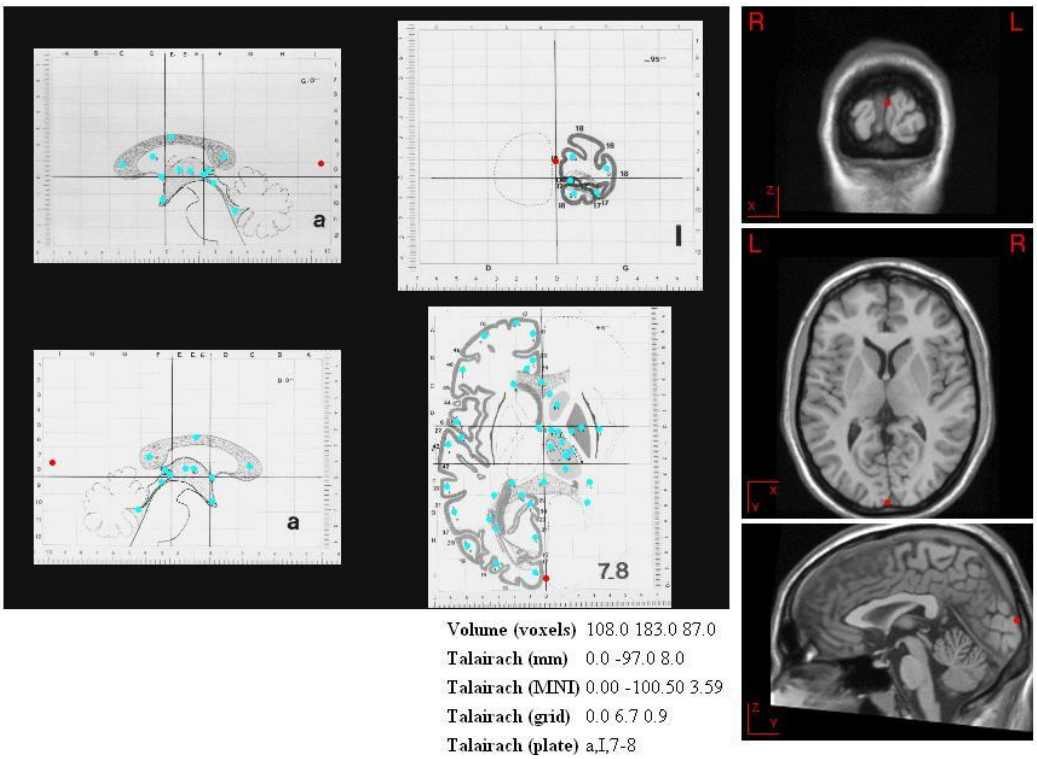
O1 :



Volume (voxels) 82.0 179.0 86.0
Talairach (mm) -26.0 -93.0 7.0
Talairach (MNI) -26.26 -96.33 2.71
Talairach (grid) -1.6 6.5 0.8
Talairach (plate) b,I,7-8

Gyrus occipitalis medius (GOm)
(3.82 mm)

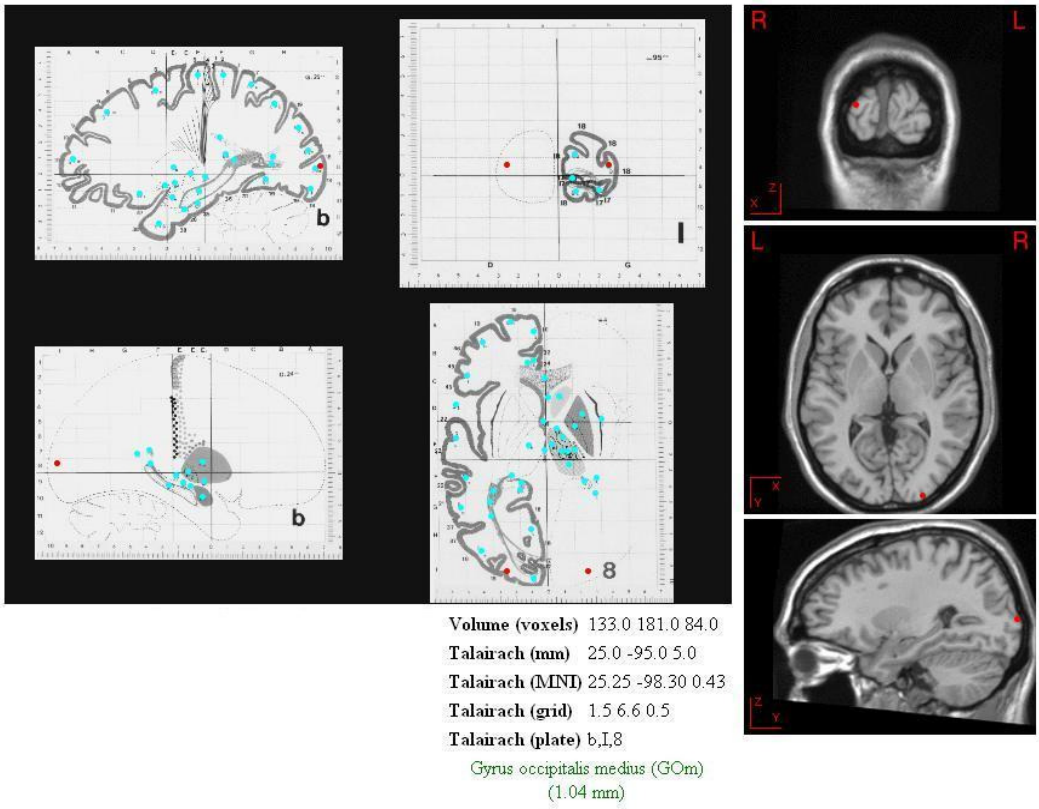
Oz :



Volume (voxels) 108.0 183.0 87.0
Talairach (mm) 0.0 -97.0 8.0
Talairach (MNI) 0.00 -100.50 3.59
Talairach (grid) 0.0 6.7 0.9
Talairach (plate) a,I,7-8

Cuneus (Cu)
(8.16 mm)

O2 :



4.8.2 Variabilité anatomique

Nous avons estimé la variabilité en x, y et z de chacune des projections corticales autour d'un point moyen. Cette variabilité a montré dans notre population des écarts de :

- 4,6 mm en x
- 7,1 mm en y
- 7,8 mm en z

D'autre part, nous avons étudié la variabilité de la projection anatomique en analysant la variabilité des projections selon les aires de Brodmann obtenues. Le tableau 14 ci-après montre les variations de localisation anatomique de chacun des capteurs par rapport aux aires de Brodmann (AB).

Labels	Aires de Brodmann majoritaires	Variations anatomiques des Aires de Brodmann
FP1	10	10(100%)
FPz	10	10 (100%)
FP2	10	10 (100%)
AF7	10	10 (75%), 46 (25%)
AF3	9	9 (75%), 10 (19%),8 (6%)
AFz	9	9 (62,5%), 6 (12,5%), 8 (19%), 10 (6%)
AF4	9	9 (69%), 10 (25%),8 (6%)
AF8	10	10 (81%), 46 (19%)
F7	45	45 (56%), 47 (38%), 46 (6%)
F5	46	46 (50%),9 (38%), 45 (6%), 22 (6%)
F3	8	8 (75%), 6 (19%), 46 (6%)
F1	6	6 (63%), 8 (31%), 9 (6%)
Fz	6	6 (81,5%), 8 (12,5%), 9 (6%)
F2	6	6 (69%), 8 (31%)
F4	8	8 (69%), 6 (6%), 9 (25%)
F6	9	9 (43,5%), 46 (37,5%), 45 (19%)
F8	45/47	45 (37,5%),47 (37,5%), 46 (25%)
FT7	22	22 (75,5%), 21 (12,5%), 38 (6%), 44 (6%)
FC5	6	6 (63%), 9 (25%), 44 (6%), 45 (6%)
FC3	6	6 (75%), 4 (12,5%), 8 (12,5%)
FC1	6	6 (100%)
FCz	6	6 (100%)
FC2	6	6 (100%)
FC4	6	6 (82%),123 (6%), 8 (6%), 9 (6%)
FC6	6	6 (56,5%), 9 (19,5%), 43 (6%), 44 (6%), 45 (6%),8 (6%)
FT8	22	22 (75%), 21 (13%), 38 (6%), 44 (6%)
T7	21	21 (81,5%), 22(12,5%), 43(6%)
C5	123	123 (44%), 40 (37,5%), 43 (12,5%), 6 (6%)
C3	21	21 (62,5%), 22 (25%), 20 (6,5), 42 (6%)
C1	4 / 6	4 (37,5%), 6 (37,5%), 123 (25%)
Cz	4	4 (62,5%), 6 (37,5%)
C2	123	123 (56,5%), 40 (25,5%), 4 (12,5%), 6 (6%)
C4	123	123 (81,5%), 6 (12,5), 40 (6%)
C6	123 / 40	123 (25%), 40 (25%), 4 (12,5%), 6 (12,5%), 43 (12,5%), 42 (12,5%)
T8	4	4 (50%), 123 (25%), 6 (25%)
TP7	21	21 (50%), 37 (25%), 22 (19%), 20 (6%)
CP5	22	22 (44%), 40 (37,5%), 39 (12,5%), 21 (6%)
CP3	40	40 (82%), 123 (6%), 5 (6%), 39 (6%)
CP1	7	7 (62,5%), 5 (31,5%), 123 (6)
CPz	7	7 (56%), 5 (19%), 123 (12,5%), 4 (12,5%)
CP2	5	5 (62,5%), 7 (25%), 123 (12,5%)
CP4	40	40 (77,5%), 123 (12,5%)
CP6	40	40 (62,5%), 22 (37,5%)
TP8	21	21 (62,5%), 22 (12,5%), 20 (12,5%), 37 (12,5%)

P7	37	37 (44%), 19 (38%), 39 (18%)
P5	39	39 (62,5%), 19 (19%), 37 (12,5%), 40 (6%)
P3	39	39 (37,5%), 7 (25%), 19 (25%), 40 (12,5%)
P1	7	7 (87,5%), 19 (12,5%)
Pz	7	7 (88%), 5 (6%), 19 (6%)
P2	7	7 (81,5%), 19 (12,5%), 5 (6%)
P4	39	39 (31%), 7 (25%), 40 (25%), 19 (19%)
P6	39	39 (75,5%), 19 (12,5%), 40 (6%), 37 (6%)
P8	19	19 (56%), 37 (19%), 20 (12,5), 39 (12,5%)
PO7	19	19 (62,5%), 18 (31%), 39 (6,5%)
PO3	19	19 (75,5%), 7 (6%), 39 (6%), 18 (12,5%)
POz	19	19 (56%), 18 (25%), 7 (19%)
PO4	19	19 (69%), 39 (12,5%),18 (12,5%), 7 (6%)
PO8	19	19 (69%), 18 (31%)
O1	18	18 (81%), 19 (19%)
Oz	18	18 (62,5), 17 (31%), 19 (6,5%)
O2	18	18 (81%), 19 (19%)

Tableau 14 : Variations de localisations anatomiques de chacun des capteurs par rapport aux aires de Brodmann.

Chapitre V. Discussion

L'objectif principal de notre travail était de développer une nouvelle méthode de repérage spatial des capteurs EEG grâce à l'imagerie par résonance magnétique. La référence, que nous avons choisie pour évaluer notre méthode, était la numérisation électromagnétique du fait de son utilisation répandue dans le cadre des études de localisation de source.

❖ Le capteur EEG-IRM

Le premier développement a consisté à mettre au point un nouveau capteur des signaux électroneurophysiologiques compatible et repérable en IRM. Pour se faire, nous avons testé plusieurs matériaux et substances visibles en IRM. Nous avons ensuite conçu et adapté un support ergonomique pouvant accueillir à la fois le marqueur IRM et l'électrode EEG. L'ensemble électrode, support et marqueur formant ainsi notre capteur.
Les études de ferromagnétisme que nous avons menées, ont montré une excellente compatibilité de la cupule en Ag/AgCl et une compatibilité faible du micro-connecteur permettant de relier l'électrode au câble de connexion EEG. La bonne compatibilité ferromagnétique de la cupule est très importante dans le sens où il s'agit de l'élément directement en contact avec la peau. De plus, grâce à plusieurs enregistrements EEG, IRM et IRMf chez des témoins et des patients, nous avons vu que la compatibilité médiocre des connecteurs avait une influence très faible sur la qualité des images obtenues. Il est très important de noter qu'aucune brûlure, ni aucune sensation d'échauffement n'ont été constatées ou rapportées par la population incluse dans cette étude. Une solution envisageable pour améliorer la compatibilité IRM du micro-connecteur serait de fabriquer celui-ci directement dans la continuité de la cupule et dans le même métal (Figure 95). De cette façon, plus aucun câble ne serait nécessaire et plus aucun problème de compatibilité en IRM ne serait observé.

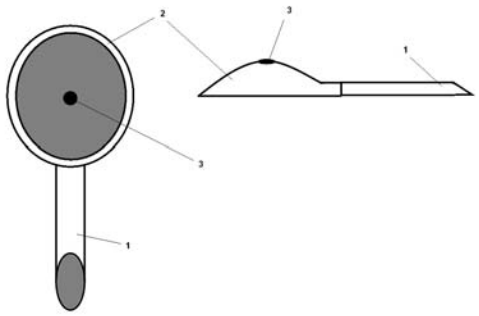


Figure 95 : Vue de dessus et de profil d'un prototype de cupule EEG permettant d'améliorer la compatibilité ferromagnétique du micro-connecteur. Cette cupule en Ag/AgCl est composée d'un micro-connecteur femelle (1) directement liée à la surface concave de la cupule (2). Un orifice (3) surmontant le disque métallique permet l'introduction d'un gel de conduction.

Le collage de nos capteurs sur le cuir chevelu a montré une très grande résistance dans le temps, ce qui nous a permis de faire des enregistrements prolongés de plus d'un jour dans certains cas. Actuellement, les enregistrements EEG HR s'effectuent majoritairement avec des bonnets EEG qui sont inconfortables pour le patient et qui peuvent bouger sous l'effet de contraintes mécaniques lors d'une crise d'épilepsie. Grâce à notre dispositif, nous pouvons augmenter la durée d'enregistrement en EEG HR et par conséquent augmenter la probabilité d'enregistrer des paroxysmes intercritiques et des crises.

Le capteur EEG-IRM ouvre donc de nouvelles voies dans l'étude des crises d'épilepsie en EEG HR. Pour le moment, très peu d'études ont décrit la localisation des générateurs intra-cérébraux de crises d'épilepsie (Mine et al., 1997 et 2005 ; Miller et al., 2007). Enfin, la dispersion du gel conducteur qui provoque des ponts diélectriques est aussi supprimée avec l'utilisation de nos capteurs. Sur la vingtaine d'enregistrements EEG HR que nous avons réalisés, aucun pont diélectrique n'a été constaté. Si pour une raison quelconque un pont devait se former, nous n'aurions aucune difficulté à le supprimer avec des solvants ce qui est impossible à faire avec les bonnets EEG.

Les sujets sains et les patients épileptiques inclus dans nos études, ne nous ont fait part d'aucun problème d'inconfort lié à la présence des capteurs même dans la position allongée. Au contraire, certains patients ont apprécié la légèreté du dispositif qui est notamment due au câble court de connexion. Pour cette raison, nous avons décidé d'utiliser en routine clinique ces électrodes munies d'un câble court pour nos enregistrements de vidéo-EEG. Il faut noter que la pose des capteurs EEG s'est effectuée sans problème à la fois chez des personnes ayant des cheveux courts et longs. Les enregistrements de longue durée (> une journée) de l'EEG-HR permettent d'étendre l'utilisation de cette technique à l'étude de crises et pas seulement des évènements intercritiques, ce qui justifie pour les utilisateurs neurologues et neurophysiologistes un temps de collage de 90 minutes.

Concernant maintenant la mise en évidence des capteurs EEG en IRM, nous avons testé à la fois des gels de conduction et des marqueurs IRM. Le premier résultat obtenu montre un paramagnétisme (donc un hypersignal T1) de certains gels de conduction introduits dans des tubes à essai. Cependant, en condition réelle d'utilisation de ces gels à savoir à l'intérieur de la surface concave d'une électrode, nous avons observé une invisibilité totale. Ce constat peut être expliqué par la trop faible quantité de gel présent à l'intérieur d'une cupule (évaluée à 0,2 mL). La détection d'un volume aussi faible et dispersé sous une cupule ne peut donc être mis clairement en évidence avec les séquences IRM 3D T1 couramment utilisées dans les protocoles pour patients épileptiques.
Le second résultat obtenu concerne les marqueurs IRM. Nous avons montré l'excellente visibilité des deux dispositifs étudiés à savoir les marqueurs anatomiques multi-modalitaires et les billes de gadolinium. Au terme des tests de détection en IRM, nous avons vu que les billes de gadolinium ont donné de meilleurs résultats car elles présentent un hypersignal plus important et plus focalisé (un seul « spot ») à la différence des marqueurs anatomiques qui présentent des hypersignaux dispersés. En terme de précision, les deux systèmes sont équivalents puisque les écarts observés sont non significatifs. Notre choix s'est donc porté sur les billes de gadolinium car elles présentent un signal en IRM facilement détectable de part sa forme et elles permettent un calcul mathématique du barycentre plus aisé pour le repérage spatial.

La réalisation d'un prototype a été faite autour de l'usinage d'un support plastique et de l'assemblage de la cupule avec un marqueur. C'est d'ailleurs sur ce point que réside essentiellement la nouveauté du dispositif car il existe actuellement d'autres électrodes compatibles mais non repérables en IRM et en IRMf. Pour cela nous avons réalisé de nombreux essais pour améliorer l'ergonomie du système et la fiabilité de l'assemblage.
Des tests de collage, de décollage et de nettoyage ont été pratiqués pour tester la validité du dispositif. Le prototype une fois terminé, nous avons décidé de valider du point technologique notre capteur. Cette étape de valorisation industrielle de notre dispositif a été permise au terme d'une expertise menée par l'INPI (Institut National de la Propriété Industrielle).

Nous avons obtenu après un rapport de recherche préliminaire et une contre argumentation, les critères de brevetabilité en terme d'innovation et d'inventivité.
Ce travail très enrichissant, nous a permis d'avoir une réflexion industrielle, en plus de celle scientifique, sur la conception et le développement de nouvelles technologies. Il est important de souligner les difficultés rencontrées lors de ce travail, à savoir l'écriture spécifique du brevet et la terminologie associée à la propriété industrielle, la longueur de la procédure (qui est toujours en cours actuellement) et la rigueur scientifique dans l'écriture des revendications qui protègent notre invention.
L'aide du cabinet d'expertise a donc été très importante dans l'aspect rédactionnel et les critères de protection (revendications). Ce travail très instructif nous a permis de nous situer par rapport à l'état de l'art et d'avoir une réflexion constructive autour du développement industriel du capteur. Cette valorisation vient donc à la fois protéger intellectuellement notre capteur et valider industriellement le produit. L'étroite collaboration entre le laboratoire et l'industrie a permis la conceptualisation scientifique du projet et sa validation industrielle. Cette double approche a permis d'associer les savoirs-faires de l'entreprise et du laboratoire de recherche pour développer notre capteur en mêlant les exigences de fabrication et d'estimation des coûts à l'objectif clinique que nous devions atteindre.
De tels capteurs n'avaient jamais été brevetés auparavant même si quelques développements ont été décrits dans la littérature (Lagerlund et al., 1993 ; Brinkmann et al., 1998 ; Khosla et al., 1999 ; Sijbers et al., 2000). Ces auteurs ont utilisé des substances paramagnétiques telles que la vitamine A ou E, de la vaseline ou du gadolinium. La différence majeure avec ces travaux est que notre capteur peut être utilisé en grand nombre sur le cuir chevelu de part son aspect ergonomique et sa petite taille. Les dispositifs décrits dans la littérature ne permettent pas une utilisation clinique performante et encore moins la possibilité de faire de l'enregistrement EEG Haute Résolution sur de longues durées. Enfin, il faut noter que l'utilisation de notre capteur nécessite une acquisition IRM directement à l'issue de l'enregistrement EEG. Pour palier à cette difficulté, nous avons mis en place avec l'équipe médicale un bilan « intercritique » au cours duquel sont programmés à l'avance plusieurs examens dont l'IRM et l'EEG HR.

- **L'algorithme ALLES**

Le deuxième développement concerne la programmation d'un algorithme de détection et de labellisation automatique des capteurs EEG en IRM (« Automatic Localization and Labelling of EEG Sensors », ALLES). Cette programmation a été faite en collaboration avec le Dr. Benhadid du laboratoire IADI. L'algorithme a été développé sous Matlab (version 6.5, Mathworks). Trois grandes étapes caractérisent l'algorithme à savoir :

- La détection qui permet le repérage tridimensionnel des billes de gadolinium puis la localisation spatiale dans le référentiel anatomique de l'individu.
- La labellisation qui consiste à attribuer un nom, issu du système international 10/10, à chacun des points détectés dans le volume IRM.
- La projection anatomique qui donne les coordonnées spatiales de structures cérébrales les plus proches des capteurs de surface.

Chacune de ces étapes est identifiée par une fonction dédiée dans l'interface de l'algorithme ce qui permet une utilisation du logiciel très intuitive. Seule l'étape de détection est ouverte à l'utilisateur dans le sens où celui-ci peut modifier manuellement la position d'un point détecté, supprimer un point faussement identifié ou ajouter un point non détecté.

L'originalité de cet outil est l'ajout de la labellisation à la méthode de détection automatique. Pour le moment, il n'existe pas dans la littérature d'outil informatique alliant ces deux étapes. Seule l'étape de repérage spatial a été décrite dans quelques publications (Yoo et al., 1997 ; Sijbers et al., 2000). De plus, à la différence de ces travaux, notre méthode de détection des capteurs EEG en IRM prend en compte la distance séparant le marqueur IRM de la surface du cuir chevelu. Cette correction mathématique obtenue par calcul vectoriel et définition d'un maillage convexe permet une précision optimale du repérage. L'apport de la labellisation des capteurs est un plus considérable dans le sens où la résolution du problème inverse en localisation de source nécessite à la fois les coordonnées x, y et z d'un capteur mais aussi son nom. Ces deux éléments sont donc indissociables.
L'algorithme que nous avons développé génère en fin de processus un fichier contenant le nom et les coordonnées de chacune des électrodes du système 10/10 ce qui permet une utilisation directe de celui-ci dans le logiciel de localisation de source. Il est important de noter que la labellisation s'effectue actuellement sur la base d'un modèle de configuration spatiale des électrodes du système 10/10. Il est néanmoins possible de modifier ce modèle dans le programme si d'autres configurations spatiales sont utilisées en recherche clinique.

Le processus de détection et de labellisation des 64 capteurs prend en moyenne dix minutes, ce qui est très convenable par comparaison avec les durées estimées de numérisation électromagnétique (8 min Le et al., 1998) ou de photogrammétrie (15 à 20 min, Russel et al., 2005). La projection des capteurs de surface sur le cortex cérébral a déjà été décrite dans la littérature (Okamoto et al., 2004 et 2005 ; Jurcak et al., 2005 ; Jack et al., 1990). Ces méthodes utilisent différents procédés de projection des capteurs dépendant, ou non, de la présence du maillage cérébral. Dans notre cas, nous avons utilisé le maillage 3D du cerveau obtenu après modélisation dans le logiciel de localisation de source. Par calcul de l'intersection entre le maillage cérébral et une sphère imaginaire centrée sur le capteur, nous avons réussi à localiser le point anatomique sous-jacent à chacun des capteurs. Cet outil comme nous le verrons par la suite permet de faire des corrélations neuroanatomiques et de vérifier le bon positionnement des capteurs à la surface du cerveau.

Deux types de valorisation de cet algorithme peuvent être envisagés à savoir :
- la mise en ligne gratuite sur le web de cet outil comme cela peut être le cas de logiciels comme SPM2 ou Talairach Daemon,

ou
- l'intégration du programme dans un logiciel de localisation de source. Des discussions sont en cours actuellement avec la société ANT pour intégrer notre algorithme dans le logiciel de localisation de source ASA.

❖ **Reproductibilité, précision et performances de la méthode ALLES sur fantôme et chez l'Homme**

La première étude que nous avons menée a consisté à évaluer et à comparer la reproductibilité, la précision et les performances de notre méthode ALLES avec la méthode de numérisation électromagnétique. La première étude a été réalisée sur un fantôme de tête IRM et la seconde en conditions réelles c'est-à-dire dans un cadre clinique avec des sujets sains volontaires et des patients.

Les études de reproductibilité sur fantôme ont montré une meilleure reproductibilité du repérage en IRM par rapport à la numérisation électromagnétique. Il existe une différence très significative entre les deux méthodes ($p < 1.10^{-4}$). En moyenne, nous avons relevé des erreurs de reproductibilité inter-observateur de 4,21 ± 1,85 mm avec la numérisation électromagnétique et de 0,80 ± 0,33 mm avec l'IRM. Ces résultats peuvent être expliqués en partie par l'inexpérience des opérateurs dans la numérisation électromagnétique bien que le repérage manuel en IRM n'ait pas non plus été expérimenté auparavant. Ceci veut donc dire que la numérisation électromagnétique est très dépendante de l'opérateur et de son expérience. Les variations intra-opérateurs sont elles aussi en faveur du repérage IRM (2,25 ± 1,48 mm avec la numérisation électromagnétique et 0,85 ± 0,33 mm avec l'IRM).

Les études menées chez l'Homme (N = 10) ont confirmé la mauvaise reproductibilité de la numérisation électromagnétique (4,17 ± 2,10 mm en inter-observateur et 2,59 ± 1,07 mm en intra-observateur). Les variations intra-observateurs peuvent être dues à une dérive instrumentale au cours du temps ou à des erreurs de repérage spatial des repères anatomiques chez un même sujet. Ces erreurs ne sont pas observées lors du repérage manuel en IRM car il est plus aisé de repérer les structures anatomiques de façon reproductible et il n'existe aucune dérive puisque le repérage spatial s'effectue sur des signaux (intensité des voxels) qui ne varient pas au cours du temps. De plus, il est très important de souligner que la méthode ALLES possède une reproductibilité de 100% puisque l'algorithme détecte toujours les points de la même façon puisque le mesurande reste fixe (l'intensité des voxels d'une image ne varie plus après l'acquisition IRM). Cet avantage est non négligeable dans le sens où notre méthode est indépendante de l'observateur et que l'environnement ne joue aucun rôle sur la mesure.

En terme de précision avec le fantôme de tête, nous avons comparé des distances physiques mesurées au pied à coulisse numérique avec les distances calculées à partir des coordonnées issues du repérage IRM (manuel et ALLES) et de la numérisation électromagnétique. Il existe une différence entre le pied à coulisse numérique et la numérisation électromagnétique de 3,31 ± 3,61 mm, une différence de 1,00 ± 1,20 mm entre l'IRM et le pied à coulisse et enfin une différence de 2,54 ± 1,85 mm entre la méthode ALLES et le pied à coulisse. La différence observée entre la méthode de numérisation électromagnétique et le pied à coulisse numérique est statistiquement significative ($p = 0,001$). A l'inverse, il n'existe pas de différences statistiques entre les distances mesurées au pied à coulisse et celles calculées à partir du repérage en IRM (manuel et ALLES) ($0,65 < p < 0,90$).
Le repérage ALLES n'a donc pas démontré sa supériorité par rapport à la méthode de numérisation électromagnétique. Ses autres avantages (reproductibilité, automatisation, performance de détection) compensent largement cet aspect.
Les erreurs de précision engendrées par la numérisation électromagnétique peuvent être dues à l'environnement électromagnétique dans lequel se sont faites les études. Les problèmes liés à l'environnement sont non négligeables (voir spécifications techniques en annexe 7) dans le sens où il est très difficile de trouver un endroit neutre du point de vue électromagnétique dans un laboratoire ou un hôpital. De plus, une mauvaise inclinaison du stylet électromagnétique sur le capteur lors de la numérisation peut fausser aussi les mesures. La distance séparant le transmetteur électromagnétique et la tête des individus étant fixée dans le protocole (entre 50 cm et 70 cm), aucune erreur de numérisation ne peut être imputable à ce paramètre qui doit être impérativement contrôlé. En effet, la documentation technique du système Fastrack précise qu'au-delà de 3m de distance, la précision du repérage peut être réduite.

La précision du système de numérisation dans des conditions cliniques semble donc très nettement inférieure puisque la documentation technique de l'appareil donne une précision statique de 0,8 mm (voir documentation technique en annexe 6) !

Du point de vue du repérage spatial en IRM, les erreurs de précision peuvent être dues 1) aux hétérogénéités des gradients ce qui provoque une distorsion géométrique des images IRM, 2) aux mouvements de la tête du patient dans l'antenne, 3) au plan de coupe car s'il ne passe pas précisément au centre du marqueur, des erreurs ΔL peuvent être provoquées (Figure 96). Dans le cadre de nos études, nous avons pris toutes les précautions pour immobiliser la tête du patient. Il n'existe aucun espacement entre les coupes. Pour encore améliorer la méthode, nous avons trouvé une nouvelle séquence IRM 3D T1 qui est beaucoup plus rapide (4 min 35) ce qui diminue très nettement le risque de mouvements de la tête de l'individu lors de l'acquisition.

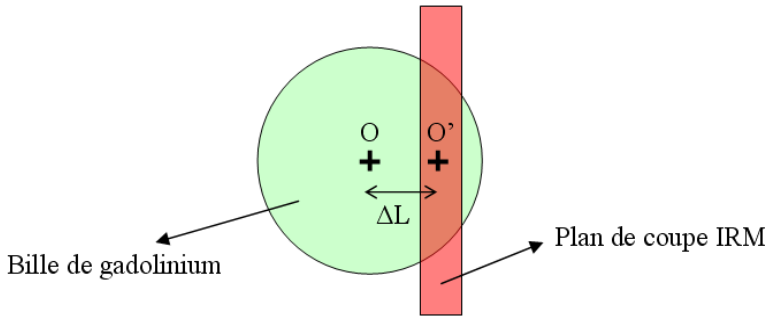


Figure 96 : Influence de l'emplacement de la coupe sur le repérage IRM. Le centre physique O de la bille de gadolinium peut être considéré à tort en O' si le plan de coupe ne passe pas précisément au centre de la bille ou s'il existe un espacement trop important entre les coupes.

Les différences de précision observées entre l'étude sur fantôme et chez l'Homme sont certainement dues à la forme géométrique des têtes. En effet, la tête humaine présente une forme beaucoup plus complexe que la forme arrondie du fantôme de tête. Ceci a pour conséquence de perturber la projection des coordonnées du centre des marqueurs sur le cuir chevelu. En effet avec le fantôme une simple projection centripète permettait d'obtenir une correction satisfaisante alors que cette même projection donne des résultats très mauvais chez l'Homme. C'est pour cette raison que nous avons développé une nouvelle méthode de projection basée sur le calcul de norme vectorielle et de création d'un maillage convexe.

Ces résultats, même s'ils ne nous permettent pas de savoir quelle est la méthode la plus précise, montrent que le repérage en IRM est aussi précis que le pied à coulisse numérique et la numérisation électromagnétique. La précision obtenue semble suffisante pour réaliser des études de localisation de source. En effet, Brinkmann et al. ont estimé dans leurs travaux qu'une précision inférieure à 5mm était nécessaire pour la localisation de source. Nos résultats sont donc en adéquation avec l'équipe de Brinkmann puisqu'ils ont montré sur fantôme avec 21 capteurs une précision entre le repérage IRM et la numérisation électromagnétique de 0,90 ± 0,67 mm. Par contre, il faut noter que lorsqu'on utilise un plus grand nombre de capteurs et que le fantôme devient la tête d'un individu, on obtient des résultats moins précis. De même, il ne faut pas non plus négliger les mouvements du scalp sur l'os crânien qui peuvent influencer la mesure à la fois dans la phase de numérisation électromagnétique et de repérage en IRM. Ces mouvements de scalp doivent être bien contrôlés surtout pendant la phase de positionnement de la tête du patient dans l'IRM car aucune contrainte physique ne doit être imposée au cuir chevelu (sangles, inclinaison de la tête trop en avant ou en arrière, cousins de contention, …).

Notre étude de reproductibilité et de précision chez l'Homme est originale dans le sens où les études précédemment menées n'ont utilisé que très peu d'électrodes (au maximum 21) ce qui n'est évidemment pas le reflet des conditions réelles d'enregistrement en EEG HR. De plus, les études antérieures ont été faites avec des capteurs non utilisables en clinique et des algorithmes ne donnant que les coordonnées des capteurs.

Le dernier paramètre évalué est la performance de la méthode ALLES. Pour cela, nous avons estimé les pourcentages de vrais positifs (capteurs correctement identifiés), de faux positifs (points faussement détectés comme des capteurs) et de faux négatifs (capteurs présents non détectés) pour une population de 18 individus. Les résultats montrent une proportion très élevée de marqueurs correctement détectés d'emblée (91,6 %). De même, la proportion de faux positifs est faible (3,9 %). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'utilisation du maillage convexe qui contraint la position surfacique des points détectés. En effet, ce modèle n'autorise pas la présence de points à l'intérieur du maillage tétraédrique. Les points faussement identifiés sont donc exclusivement situés en périphérie du maillage au niveau de la base du cou (hypersignaux d'artefact de déglutition, en dessous de la ligne temporale basse). Ces erreurs pourraient être supprimées en rétrécissant le volume d'acquisition IRM notamment au niveau de la partie inférieure de la tête. Concernant maintenant le pourcentage de faux négatifs, les résultats peuvent être améliorés (8,4 %) puisque les capteurs non détectés sont dus en majorité à l'éclatement des billes de gadolinium lors de l'examen IRM ou alors à un signal IRM trop faible dû à la perforation de la bille en contact avec le gel de conduction. En effet, les billes sont poreuses et fragiles ce qui entraîne une perte d'informations lors de l'acquisition des images. Grâce à l'interface de l'algorithme il est cependant possible de corriger les faux positifs et négatifs en ajoutant ou retirant manuellement un point sur les images IRM.
Nous avons donc développé un nouveau prototype de façon à isoler et protéger la bille de gadolinium (Figure 97). Cet isolement est rendu possible par le moulage d'un support en silicone qui, une fois la bille incluse, est totalement fermé hermétiquement. Un moule spécifique en Aluminium a été conçu industriellement pour cette application.

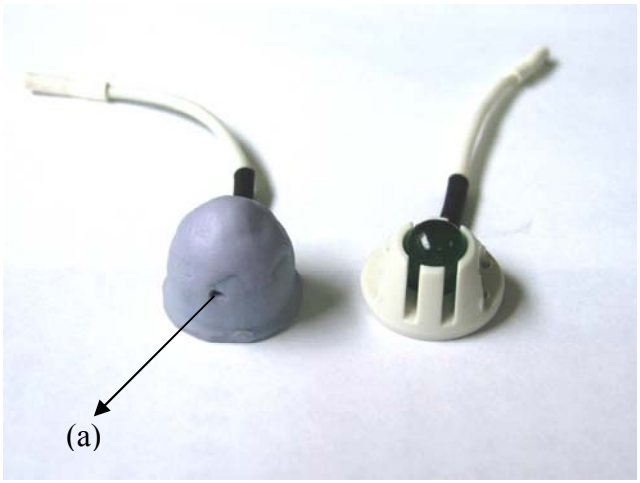


Figure 97 : A gauche, nouveau prototype où le marqueur IRM est enfermé dans un support en silicone. Un orifice de remplissage (a) est visible en face avant du capteur pour pouvoir permettre l'introduction du gel de conduction sous la cupule. A droite, capteur EEG-IRM utilisé dans nos études.

Les résultats de performance obtenus sont nettement meilleurs que les résultats issus de méthodes comme la photogrammétrie (74,6 % de vrais positifs). Il est aussi intéressant de souligner qu'une erreur de détection d'un point avec le système de numérisation magnétique entraîne le recommencement de la numérisation de tous les capteurs. De plus, si une erreur s'est produite pendant la numérisation et qu'elle n'est révélée qu'à posteriori c'est-à-dire une fois les capteurs (ou le bonnet) ôtés, aucune possibilité n'est offerte pour trouver la position du capteur manquant. D'ailleurs, il arrive quelques fois de noter à posteriori que le fichier de coordonnées des électrodes est vide ! Des précautions de sauvegarde sont donc nécessaires lors de l'utilisation du système Polhemus. A l'inverse, notre méthode ALLES permet d'analyser les images IRM enregistrées même après avoir décollé les capteurs.

❖ **Influence de la méthode ALLES sur la localisation de source**

L'objectif de cette deuxième étude était d'estimer l'influence de l'utilisation de la méthode de repérage ALLES sur la localisation de source. Cette étude s'est faite en comparaison avec l'utilisation de la numérisation électromagnétique. Pour cela deux types d'explorations neurophysiologiques ont été menées à savoir :

- l'étude des pointes intercritiques chez 8 patients épileptiques
- l'étude de potentiels évoqués visuels et somesthésiques chez 9 sujets sains volontaires

Pour réaliser une telle étude, nous avons déposé un projet d'étude sans surcoût et reçu l'autorisation de mener cette étude par le Comité d'Ethique de notre institution. Au total 113 événements électroneurophysiologiques ont été étudiés en localisation de source. Les résultats obtenus dans les deux populations avec les deux méthodes de repérage spatial, sont sensiblement identiques puisque la localisation dipolaire varie de :

- 5,5 mm en x, 6,1 mm en y et 5,0 mm en z pour les sujets sains
- 5,7 mm en x, 7,8 mm en y et 8,9 mm en z pour les patients épileptiques.

Les différences observées ne sont imputables qu'au mode de repérage spatial des capteurs EEG puisque tous les autres paramètres (sélection de l'événement électroneurophysiologie, position des marqueurs anatomiques, modèle de tête, …) sont restés fixes au cours d'une même étude de localisation de source. Ces variations sensiblement identiques quelque soit la direction, montrent qu'il existe une différence faible mais non négligeable entre les deux méthodes de repérage. Quelques études ont montré l'influence du repérage des capteurs EEG sur la localisation dipolaire (Khosla et al., 1999 ; Van Hoey et al., 2000; Wang et al., 2001).
L'équipe de Khosla et al., a montré avec un modèle réaliste de tête qu'une erreur moyenne de repérage des capteurs de 5mm engendrait une erreur de 5mm en position. Nos résultats sont en parfaite adéquation avec les données issus de la littérature. Il faut aussi souligner que les erreurs de repérage spatial des capteurs EEG participent moins aux erreurs de localisation de source que le bruit électromagnétique environnant (Wang et al., 2001).
Le facteur non négligeable à considérer est que si les erreurs de repérage des capteurs sont dues à une déformation géométrique des images IRM lors de l'acquisition alors ces erreurs iront dans le même sens pour la modélisation des milieux de propagation et le recalage EEG/IRM. De plus, il faut noter que le repérage des capteurs, la modélisation réaliste de la tête du sujet et le recalage anatomo-fonctionnel s'effectuent par l'intermédiaire du repérage spatial de repères anatomiques (nasion, pré-auriculaires droit et gauche). La méthode ALLES présente donc un avantage conséquent par rapport à la numérisation électromagnétique puisque les repères anatomiques sont repérés à partir de la même modalité en l'occurrence l' IRM. La numérisation électromagnétique présente au contraire des erreurs liées au fait que les points anatomiques sont repérés par deux modalités différentes.

Enfin, il faut souligner que la correspondance du modèle dipolaire varie très peu avec l'utilisation de l'une ou l'autre des méthodes (3,8 % pour l'étude des pointes épileptiques et 5 % pour l'étude des PE). La localisation spatiale qui entre dans le calcul de la localisation dipolaire montre que notre méthode ne perturbe pas la résolution du problème inverse.

Par cette étude, il nous est bien évidemment impossible de savoir laquelle des deux méthodes de repérage donne la localisation la plus précise. En effet, il aurait fallu pour cela procéder à des enregistrements électroneurophysiologiques de profondeur, encore appelés Stéréoélectroencéphalographie (SEEG), pour obtenir cette information. Dans notre cas, la validation en terme de localisation passera par l'étude des générateurs physiologiques des potentiels évoqués. Ceci nous permettra de dire de façon certaine si les résultats obtenus avec les deux méthodes sont en parfaite adéquation avec la littérature.

Pour conclure, si on se place dans le cadre d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante où une SEEG ou une chirurgie sont indiquées, notre méthode de repérage spatial des capteurs ne remet pas en cause la définition des cibles neuroanatomiques issues de la localisation de source. En effet, les variations observées ne dépassent pas le centimètre quelque soit la direction considérée. De plus, il ne faut pas oublier que les études de localisation de source sont aussi assujetties à d'autres erreurs potentielles telles que :

- un mauvais recalage de l'EEG et de l'IRM du fait d'une erreur de positionnement des marqueurs anatomiques de l'individu
- un environnement EEG trop bruité
- un modélisation dipolaire incorrecte (modèle utilisé, nombre de sources, …)
- une modélisation incorrecte des milieux de propagation (géométrie, valeurs de conductivité inappropriées)

Les résultats que nous avons obtenus ne doivent donc pas faire oublier les autres sources potentielles d'erreurs et toutes les précautions à mettre en œuvre lors d'une étude de localisation de source.

❖ Localisation neuroanatomique des PEV et PES chez les sujet sains volontaires

La troisième étude que nous avons menée concerne la localisation des générateurs intra-cérébraux de PEV et de PES chez neuf sujets sains volontaires. Après avoir enregistré des PEV et des PES des membres supérieurs et inférieurs, nous avons localisé anatomiquement chaque résultat de localisation de source en fonction de la méthode de repérage spatial utilisée (Numérisation électromagnétique ou ALLES). Deux types de modèles ont été utilisés à savoir la modélisation dipolaire (« moving dipole ») et MUSIC.
Les résultats obtenus avec les PEV donnent une localisation identique quelque soit la méthode de repérage des capteurs utilisée. En effet, on obtient une localisation au niveau du lobe occipital avec en l'occurrence une majorité de sources électroneurophysiologiques situées dans le cuneus. Cette structure anatomique comprend les aires de Brodmann 17 et 18 qui sont en rapport avec les aires visuelles primaires et secondaires. Ces résultats sont en parfaite concordance avec les données de la littérature.

Des études précédentes ont montré des localisations identiques dans V1 et V2 pour des stimulations visuelles alternantes (Di Rosso et al., 2005 ; Arroyo S et al., 1997 ; Ikeda H et al., 1998) (Tableau 15).

Authors	Technique	N75	P100	N145
Michael and Halliday, 1971	VEP	V1		
Barrett et al., 1976	VEP		V1	
Lehmann et al., 1982	VEP		V2–V3	
Haimovic and Pedley, 1982	VEP		V1	
Hoeppner et al., 1984	VEP		V1	
Maier et al., 1987	VEP	V1		
Biersdorf, 1987	VEP	V1	V1	
Ducati et al., 1988	VEP	V1	V1	
Onofrj et al., 1993	VEP	V1	V2/V3	
Noachtar et al., 1993	VEP	V1	V1–V2	V2–V3
Schroeder et al., 1995	VEP	V1–V2	V3–V4	V2–V3
Onofrj et al., 1995a	VEP	V1	V2/V3	
Onofrj et al., 1995b	VEP	V2	V2/V3	V2/V3
Nakamura et al., 1997	VEP/MEG		VI	
Seki et al., 1996	MEG		V1	
Hatanaka et al., 1997	MEG	V1	V1	V1
Brecelj et al., 1998	VEP/MEG		V1	
Shigeto et al., 1998	VEP/MEG	V1	V1	V1
Slotnick et al., 1999	VEP		V1	
Hashimoto et al., 1999	VEP/MEG	V1	V1	V1
Nakamura et al., 2000	VEP/MEG		VI	
Vanni et al., 2001	MEG	V1	Extrastriate	
Bonmassar et al., 2001	VEP/fMRI	V1	V1	
Tobimatsu, 2002	VEP/MEG	V1	V1	V1
Tabuchi et al., 2002	MEG	V1	V1	

Tableau 15 : Synthèse des résultats obtenus après analyse de signaux de PEV (N75, P100, N145) (D'après Di Russo et al., 2005).

Dans notre cas, il est nécessaire de préciser que la majorité des localisations obtenues se situent au niveau inter-hémisphérique puisque nous n'avons pas stimulé par hémichamp. Le champ visuel d'un œil se projette de façon bilatérale au niveau des lobes occipitaux (voie rétino-géniculocorticale), c'est pourquoi lorsqu'on utilise un modèle dipolaire unique, celui-ci se positionne à équidistance des deux sources. Pour étudier de manière plus précise la localisation des générateurs corticaux des aires visuelles, il aurait fallu stimuler par hémichamp visuel.

Les résultats obtenus avec les PES des membres supérieurs montrent exclusivement une localisation au niveau du gyrus pré-central latéral dans l'Aire 4. Cette localisation pré-motrice tangentielle à la surface est stable avec la méthode de repérage ALLES quelque soit le sujet considéré. Par contre, on observe une différence au niveau de la localisation dipolaire et MUSIC avec le repérage issu de la numérisation électromagnétique. En effet les PES du médian droit sont situés au niveau pre-central alors que les PES du médian gauche sont situés de façon égale au niveau pre-central et frontal moyen. La localisation pré-motrice observée dans cette étude a déjà été décrite dans la littérature avec généralement des localisations dipolaires péri-centrales orientées de façon tangentielle (Mauguière et al., 1999, Tsuji et al., 1988 ; Mauguière et Desmedt 1991, Slimp et al., 1986).

Cette localisation frontale peut s'expliquer par l'hypothèse « sensori-motrice » générée par la stimulation à une intensité fixée au niveau du seuil moteur. Ce modèle présente l'avantage de correspondre au concept de réponses motrices rapides via l'arc réflexe transcortical. Cependant d'autres études notamment de profondeur ont montré des localisations pariétales et plus spécifiquement post-centrales (Aire 3b) (Valeriani et al., 1998 ; Allison et al., 1991). Il est probable dans notre cas que la composante P22 du potentiel soit associée aussi à la localisation de source étant donné la plage temporelle sur laquelle se sont effectuées nos études.

Cette réponse P22 n'a pas encore été localisée très précisément dans le sens où des études montrent des localisations en arrière du sillon central, dans le cortex somatosensoriel, et en avant, dans le cortex pré-moteur (Franssen et al., 1992 ; Buchner et al., 1995).
Nos études de localisation de source avec la méthode ALLES retrouvent dans la grande majorité des cas des dipolaires orientés de façon tangentielle à la surface et des cartographies bipolaires avec une zone d'inversion de polarité centrée sur le sillon central. Cette dernière constatation a été plusieurs fois décrite dans la littérature (Deiber et al., 1986).

Concernant maintenant la localisation des PES des membres inférieurs, nous avons obtenu des résultats plus hétérogènes même si les structures anatomiques impliquées sont très voisines. Les localisations dipolaires et MUSIC présentent un positionnement anatomique au niveau des gyri pré-centraux, de l'aire motrice supplémentaire (AMS) et du gyrus cingulaire médian. Cette répartition centrale inter-hémisphérique des PES des membres inférieurs a donc plus tendance à migrer du gyrus cingulaire au gyrus pré-central en passant par l'AMS. A l'inverse des dipôles des PES des membres supérieurs, les dipôles obtenus présentent une orientation radiale. Cette donnée a déjà été décrite auparavant dans la littérature (Valeriani et al., en 1997 et 2001 ; Baumgärtner et al., 1998). Les localisations dipolaires et MUSIC sont cohérentes avec la stimulation faite au niveau du nerf tibial puisque la somatotopie liée à l'activation du pied est située au niveau de la partie médiale du lobe frontal.

Nos résultats de localisation de source montrent donc une localisation des générateurs intra-cérébraux relativement fidèle aux données de la littérature. Cette étude démontre que notre méthode ALLES permet une localisation de source fiable et qu'aucune erreur spatiale n'a été engendrée à la suite de l'utilisation de celle-ci. De plus, les résultats sont sensiblement identiques avec la numérisation électromagnétique. Il est intéressant de noter dans cette étude les différences de configuration des cartographies d'amplitude obtenues. En fonction de l'orientation du générateur on peut noter l'existence d'un seul (PES membres inférieurs) ou de deux pôles électriques (PES des membres supérieurs).

❖ Compatibilité des capteurs EEG en IRMf : étude du cortex sensitif primaire

Dans le cadre de cette étude, nous avons enregistré chez 4 sujets sains volontaires les réponses hémodynamiques en IRMf et les réponses électroneurophysiologiques en EEG HR liées à des stimulations somesthésiques des membres supérieurs (3 sujets) et inférieurs (1 sujet) réalisés mécaniquement par frottements avec une brosse chirurgicale. Cette étude avait pour objectif premier de valider la compatibilité de notre capteur avec les examens d'IRM fonctionnelle : aucun artéfact de repliement d'image, ni de distortion locale du champ magnétique n'a été observé. De façon identique à la séquence en écho de gradient, les patients n'ont ressenti aucune augmentation de température au niveau du cuir chevelu. Sur les images IRM, l'absence d'artefacts confirme la pureté des électrodes d'Ag/AgCl utilisées, dispositifs couramment utilisés par les équipes de recherche qui combinent l'EEG et l'IRMf.

Le second objectif était d'étudier la localisation du cortex sensoriel avec la localisation de source (obtenue avec la méthode ALLES) et la localisation des foyers d'hyperactivation en IRMf. Les résultats de cette étude montrent une variation spatiale des générateurs intra-cérébraux relativement faible entre les deux techniques puisqu'elle est de l'ordre de 6,0 mm en x, de 6,1 mm en y et de 5,7 mm en z.

Les localisations anatomiques sont majoritairement centrées autour de la région centrale avec des localisations souvent pre-centrales avec la localisation de source et des localisations pre- et post-centrales en IRMf.

Ces variations peuvent s'expliquer par le fait que cette étude ne localise pas exactement les mêmes générateurs étant donné que la stimulation dans le cadre des PES génère une réponse motrice alors que ce n'est pas le cas en IRMf. De plus, il faut préciser que les méthodes de transformations géométriques pour passer dans l'espace anatomique de Talairach sont différentes.
Ce passage s'effectue par une mise en place manuelle de marqueurs anatomiques sur les images IRM pour les résultats de localisation de source alors que cette étape est automatisée entièrement avec le logiciel SPM2.

D'autre part, il faut aussi considérer les relations complexes du couplage hémodynamique et électroneurophysiologique. De nombreuses recherches sont encore en cours actuellement (Bénar et al., 2002 et 2006 ; et Bonaventura et al., 2006 ; Kilner et al., 2005 ; Aubert et al., 2001). En effet, l'EEG HR est une méthode non invasive qui enregistre l'activité neuronale de façon directe alors que l'IRM fonctionnelle mesure une activité cérébrale indirecte liée au signal BOLD. De plus, la modélisation dipolaire ne doit pas être considérée comme la représentation ponctuelle d'un générateur unique intracérébral mais plutôt comme le barycentre d'une zone cérébrale plus étendue.
Des études ont montré qu'il fallait une surface corticale relativement étendue pour générer une activité EEG de surface. Cette surface a d'abord été estimée à 6 cm^2 (Cooper et al., 1965) puis de 10 à 20 cm^2 (Tao et al., 2007).
Le point important de cette étude est de noter que les résultats obtenus avec la localisation de source ne sont pas perturbés par la méthode ALLES. Cette étude montre aussi la faisabilité d'enregistrements d'IRMf avec les capteurs que nous avons développés. De telles études ont déjà été présentées dans la littérature (Grimm et al., 1998 ; Thees et al., 2003). L'équipe de Grimm a obtenu une localisation post-centrale des PES avec la localisation de source et l'IRMf. Cependant à la différence de notre étude, ils ont utilisé la même stimulation sensorielle. Comme nous l'avons évoqué précédemment, il est possible que des variations spatiales soient engendrées dans notre étude à cause de la stimulation différente entre les deux modalités d'imagerie. Concernant cette fois la distance séparant la localisation dipolaire et le foyer d'hyperactivation, nous obtenons de meilleurs résultats puisque l'équipe de Grimm a obtenu des distances variant de 5,1 à 11,9 mm pour l'étude des PES des membres supérieurs (9,2 ± 6,8 mm pour l'équipe de Thees et al., 2003). Ces distances sont encore plus importantes (de l'ordre de 15mm) pour les PEV (Singh et al., 1996).

L'analyse du cortex sensoriel primaire en IRMf est donc un exemple qui montre la possibilité de réaliser de tels examens avec les capteurs que nous avons développés. De plus, ce travail ouvre la voie à des enregistremens simultanées d'EEG Haute Résolution et d'IRMf. Parallélement à ce travail, l'examen d'IRM fonctionnelle nous a permis d'étudier les zones sensori-motrices chez deux patients présentant des dilations de Virchow-Robin (Matthias et Koessler, 2007).

❖ **Localisation neuroanatomique des pointes intercritiques chez des patients épileptiques**

Huit patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante avec une origine postérieure (pariétale, occipitale, temporo-occipitale) ont fait l'objet de cette étude au cours de laquelle nous avons localisé les générateurs des pointes intercritiques recueillies en surface.
Les résultats obtenus montrent une bonne corrélation entre la localisation neuroanatomique des pointes intercritiques et les hypothèses électrocliniques définies à partir des enregistrements vidéo-EEG. En règle général, la localisation de la zone irritative confirme une des deux hypothèses formulées par les cliniciens. Les localisations non concordantes (DOL_TO, PER_NO) laissent penser qu'un réseau fonctionnel plus complexe existe entre la zone à l'origine des pointes et celle à l'origine des crises. Ces localisations devront donc faire l'objet d'analyse plus précise notamment avec des enregistrements de profondeur (SEEG).
Notre méthode ALLES n'affecte donc pas la localisation spatiale des générateurs de pointes intercritiques. Toutes les études de pointes intercritiques seront validées prochainement puisque les patients inclus auront un examen de Stéréoelectroencephalographie.
L'EEG HR ne se substitue pas aux autres examens du bilan pré-chirurgical (analyse électroclinique des crises, IRM, imagerie métabolique et fonctionnelle, …) mais elle apporte une précision supplémentaire dans l'identification de la zone irritative. Avec le développement de nos nouveaux capteurs, il est aussi envisageable d'étudier des crises en EEG HR et donc de définir très précisément la zone épileptogène. Deux patients ont été récusés pour un traitement chirurgical étant donné d'une part les foyers multiples observés chez GRU_DI et d'autre part les hétérotopies péri-ventriculaires observées chez PER_NO.

L'EEG HR va donc permettre pour les six patients restants de définir des cibles anatomiques précises en plus des cibles identifiées à partir des hypothèses électrocliniques formulées par l'équipe médicale. Cette technique très prometteuse permet donc d'étudier à l'échelle individuelle les relations complexes qui existent entre la zone épileptogène à l'origine des crises et la zone irritative à l'origine des pointes intercritiques. L'EEG HR apporte indéniablement un plus à cette étape indispensable de localisation anatomique avant toute cortectomie à visée curative.

❖ **Projection neuroanatomique des capteurs EEG en IRM**

Dans l'analyse visuelle de l'EEG de scalp « brut », le neurophysiologiste intègre des données anatomiques comportant notamment la connaissance des structures cérébrales situées en regard des électrodes concernées par un phénomène électrique. Si cette connaissance est familière pour le système 10/20, elle l'est beaucoup moins pour le système 10/10 ce qui a justifié la réalisation de cette étude.

En effet, grâce à l'utilisation du maillage réaliste du cerveau obtenu après segmentation, nous avons défini pour chaque capteur, une région d'intérêt définie par l'intersection du maillage cérébral avec une sphère centrée autour du capteur de surface. Une fois les coordonnées corticales obtenues, nous avons identifié la structure neuroanatomique sous-jacente à chacun des capteurs du système international 10/10. Quelques travaux ont décrit dans la littérature la localisation anatomique des capteurs EEG de surface (Jack et al., 1990 ; Okamoto et al., 2005, Jurcak et al., 2005). Ces travaux à la différence du notre, n'utilisaient que très peu de capteurs ou des coordonnées théoriques calculées à partir du système 10/20. Les résultats que nous avons obtenus pour les capteurs du système 10/20 montrent une bonne cohérence avec les données de la littérature. Concernant les capteurs additionnels du système 10/10, il faut noter que les localisations moyennes obtenues sont conformes aux

dénominations des capteurs. Par exemple, nous avons obtenu une localisation occipitale pour les électrodes « O », une localisation temporale moyenne pour les électrodes « T » et une localisation centrale pour les électrodes « C ».
Par contre, il est très intéressant de noter que notre étude fournit des renseignements nettement plus précis au sein même d'une catégorie de capteurs. En effet, grâce à notre étude, nous pouvons dire qu'en moyenne les capteurs « F1, Fz, F2 » se projettent au niveau du gyrus frontal supérieur alors que les capteurs plus latéraux « F5, F3, F4, F6 » se projettent au niveau du gyrus frontal moyen. De même, nous pouvons préciser la localisation des capteurs de la région centrale « C » puisqu'en moyenne les capteurs « C1 et C2 » se projettent sur le gyrus pré-central alors que les électrodes « C5, C3, C4 et C6 » se projettent sur le gyrus post-central.
Cette étude nous permet d'améliorer la connaissance des structures anatomiques sous-jacentes aux électrodes du système 10/10 en passant d'une précision sub-lobaire, à une précision de l'ordre du gyrus pour l'étape d'analyse visuelle du tracé qui précède la localisation de source.
Il ne faut cependant pas oublier que la projection d'une activité électrique sur une électrode de surface dépend de la distance entre le générateur et le capteur mais aussi de l'orientation de la source.
La connaissance des structures anatomiques correspondantes aux capteurs EEG de surface peut présenter un intérêt dans les enregistrements de spectroscopie infra-rouge (NIRS) et de stimulation transcrânienne puisque l'identification des signaux est très dépendante de l'anatomie cérébrale. Enfin, d'autres applications telle que l'acquisition de l'EEG en IRMf pourraient bénéficier de l'apport de notre méthode dans le sens où ces acquisitions ne permettent pas actuellement de connaître précisément la position des capteurs sur la tête du patient. L'atlas que nous avons obtenu s'adresse donc à un public étendu qui va du neuroradiologue qui peut chercher une lésion en rapport avec des signaux pathologiques recueillis en surface, au neurologue qui stimule et qui enregistre l'activité cérébrale en passant par le neurochirurgien qui doit préparer une intervention chirurgicale. Cette étude ne remplace donc pas la méthode de localisation de source car les signaux EEG de surface ne sont pas issus exclusivement des structures anatomiques avoisinantes. Dans les cas précis d'une source radiale et très superficielle (en rapport par exemple avec une dysplasie focale) cette connaissance prend tout son intérêt.

En termes de variabilité neuroanatomique, il faut noter qu'il existe une très bonne reproductibilité du positionnement au niveau des zones fronto-polaires et occipitales puisque nous obtenons des valeurs de 100 %. Par contre, nous avons observé des variations anatomiques très importantes dans les régions fronto-centrales, centrales et centro-pariétales. En effet, il existe dans notre population, jusqu'à six aires de Brodmann différentes en dessous d'un capteur de surface. Cette variabilité peut être expliquée tout d'abord par la variabilité du positionnement manuel des capteurs sur le cuir chevelu. Il faut rappeler que tous les collages ont été faits manuellement ce qui est une opération délicate. La deuxième raison est que certains capteurs sont situés à la frontière de plusieurs aires de Brodmann. C'est le cas par exemple de la région rolandique basse où se côtoient les aires 123, 6 et 40. Nous retrouvons d'ailleurs ces trois localisations pour les électrodes C4 et C5 (Figure 98).

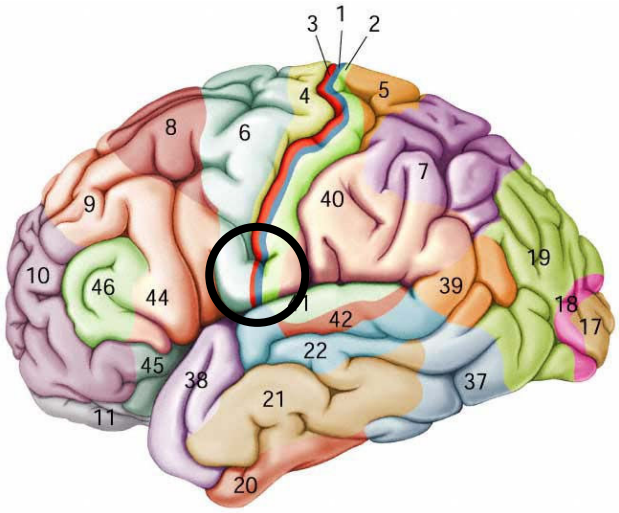


Figure 98 : Carte cytoarchitectonique des aires corticales de Brodmann
(D'après Neurosciences, Bear M, Connors B, Paradiso M, Ed. Pradel, 2001).
Le cercle noir indique une des zones où coexistent de façon très proche plusieurs aires.

La variabilité moyenne observée dans notre population est de 4,6 mm en x, de 7,1 mm en y et de 7,8 mm en z ce qui montre que la dispersion est faible et que le collage des capteurs selon la méthode du système international 10/10 (par extension du système 10/20) est personnalisée à l'anatomie des sujets que nous avons étudiés. Il serait intéressant de réaliser la même étude avec des bonnets EEG dont les tailles sont standardisées. Il est fort probable que les corrélations neuroanatomiques soient moins importantes même si les bonnets sont extensibles.

Enfin il est important de préciser que les structures anatomiques sous-jacentes à chaque électrode ne sont pas les seules à participer à l'activité électrique enregistrée. En effet, comme nous l'avons évoqué précédemment dans ce chapitre, il faut environ 10 cm^2 de surface corticale activée pour qu'un signal EEG soit enregistré en surface. Il faut donc utiliser ces localisations anatomiques comme étant des points cérébraux contribuant de façon très importante dans le signal enregistré mais pas de façon exclusive. Cette grande contribution est due au fait que l'intensité du signal électrique décroît avec l'inverse du carré. Cependant cette intensité peut être modulée (voir annihilée) en fonction de l'orientation du dipôle (Figure 99).

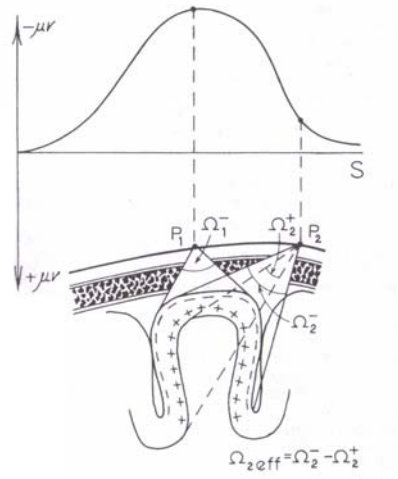


Figure 99 : Distribution des champs électriques en fonction de l'orientation des couches corticales activées. Sur cette figure on peut noter la combinaison des champs électriques (Ω_2^- et Ω_2^+) reçus par le capteur P2 (d'après Gloor P. et al., 1985).

Chapitre VI. Conclusion

La méthode de localisation de source connaît un essor considérable dans le domaine de la recherche en Neurosciences. Elle s'introduit au fur et à mesure dans le diagnostic clinique en l'occurrence dans la prise en charge pré-chirurgicale des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. De nombreux modèles de sources (Dipôle équivalent, MUSIC, LORETA, sLORETA, Minimum Norm, LAURA, EPIFOCUS) et de milieux de propagation (sphérique, réalistes basé sur des éléments frontières (BEM) ou éléments finis (FEM)) sont maintenant proposés même si aucun consensus sur ces modèles n'a encore été trouvé. Cependant, même si les technologies et les algorithmes évoluent, la méthode de localisation de source reste encore très dépendante de l'opérateur et nécessite un investissement matériel lourd. Ces contraintes freinent encore l'arrivée de cette technique en clinique. En effet, en plus des enregistrements EEG et IRM nécessaires à cette méthode, nous venons de voir que le repérage spatial des capteurs EEG est une étape indispensable qui peut influencer la localisation de source.
Pour optimiser cette étape, nous avons dans un premier temps développé un nouveau capteur des signaux EEG compatible et repérable en IRM. Celui-ci est composé d'une cupule munie d'un câble court, d'une bille de gadolinium et d'un support permettant l'assemblage de ces deux éléments. L'ensemble constituant un dispositif fiable et ergonomique. Le capteur a été testé avec réussite sur plusieurs enregistrements EEG et séquences IRM. Ce développement a été validé industriellement grâce au dépôt d'un brevet d'invention français. Des améliorations sont encore en cours pour améliorer la fiabilité de la détection et la compatibilité magnétique des connecteurs.
Dans un second temps, nous avons développé un algorithme permettant de localiser, de labelliser et de projeter anatomiquement les capteurs EEG visibles dans le volume IRM. Cet algorithme présente une interface simple et conviviale où chaque étape de traitement est associée à une fonction du logiciel. Les résultats obtenus montrent d'excellentes performances qui seront encore améliorées avec l'arrivée d'un nouveau prototype de capteur. L'originalité de cet outil réside dans l'automatisation complète de chacune des étapes, ce qui supprime les erreurs humaines de localisation. De plus, la majorité des algorithmes décrits dans la littérature ne sont pas capables d'étiqueter les positions repérées en rapport avec le système international 10/10 et ne combinent pas la projection anatomique qui permet de faire les corrélations anatomo-fonctionnelles lors de la lecture de l'EEG de surface.
Plusieurs études ont ensuite permis de valider notre méthode de détection et de labellisation automatique des capteurs de surface (ALLES) en comparaison avec la numérisation électromagnétique qui reste actuellement le dispositif le plus utilisé.

La première étude a concerné l'évaluation de la reproductibilité, de la précision et des performances de l'algorithme sur un fantôme puis chez l'Homme. Nos résultats montrent une précision identique voir supérieure (sur le fantôme) et surtout une reproductibilité très supérieure de la méthode ALLES. Ces résultats sont en parfaite concordance vis-à-vis des recommandations faites par l'équipe de Brinkmann et al., qui préconisait une précision inférieure ou égale à 5mm. De plus, il faut souligner les autres avantages de la méthode ALLES qui sont son automatisation complète, le faible investissement matériel nécessaire à sa mise en place et sa facilité d'utilisation.

La seconde étude a porté sur l'influence du repérage spatial sur la localisation de source chez deux populations comprenant des patients épileptiques et des sujets sains volontaires. Nous avons montré que, quelque soit la méthode de repérage utilisée (ALLES ou numérisation électromagnétique), la localisation des générateurs intra-cérébraux variait peu.

En effet les variations observées pour la localisation des pointes intercritiques étaient de 5,7 mm en x, de 7,8 mm en y et 8,9 mm et de 5,5 mm en x, de 6,1 mm en y et de 5,0 mm en z pour la localisation des générateurs de potentiels évoqués. La correspondance (Goodness Of Fit, GOF) des modèles des dipôles équivalents ne souffre pas de l'utilisation de la méthode ALLES puisque les variations observées ne sont que de 3,8 % et de 5,0 %.

Après avoir évalué la méthode du point de vue de ses caractéristiques métrologiques, nous avons validé son utilisation en réalisant des études cliniques à la fois en localisant les générateurs de signaux physiologiques (Potentiels Evoqués, PE) et pathologiques (pointes intercritiques). Pour réaliser de telles études, nous avons obtenu une autorisation du Comité de Protection des Personnes et avons obtenu le consentement éclairé de chacun des sujets inclus dans les protocoles.

La première étude clinique a concerné la localisation des générateurs des ondes N20 et P40 suite à des stimulations respectives des nerfs médians et tibiaux chez des sujets sains volontaires. Les localisations obtenues dans la région péri-centrale pour les PE somesthésiques et occipitale (V1-V2) pour les PE visuels montrent une bonne correspondance avec les études décrites dans la littérature. Cette étude montre qu'il existe une bonne fiabilité de la localisation de source avec la méthode de repérage spatial des capteurs que nous avons mise en place. Cette étude a été comparée à la localisation de source avec les foyers d'hyperactivation obtenus en IRM fonctionnelle. Grâce à cette étude, nous avons montré d'une part une très bonne compatibilité de nos capteurs en IRMf et d'autre part une congruence entre les deux méthodes non invasives d'étude du fonctionnement cérébral. Les faibles différences de localisations observées sont là pour rappeler que les deux méthodes ne mesurent pas l'activité cérébral de la même manière puisque l'EEG permet une mesure directe alors que l'IRMf mesure un paramètre hémodynamique (BOLD) en réponse à une activation neuronale.

Dans une seconde étude, nous avons étudié les relations existantes entre la zone irritative et la zone lésionnelle chez des patients présentant une épilepsie partielle postérieure pharmaco-résistante. Nous avons montré tout l'intérêt de l'EEG HR dans l'étude spatio-temporelle des pointes intercritiques puisque les résultats obtenus montrent une grande complexité des relations existantes entre une lésion anatomique à l'IRM et la zone dans laquelle naissent les pointes intercritiques. En effet, sur les huit patients étudiés, les résultats obtenus montrent un recouvrement total de ces deux zones (3 patients), un recouvrement partiel (2 patients) ou une dissociation. (3 patients). Il faut cependant noter que même si la zone irritative se trouve à distance de la lésion, il est tout a fait possible d'observer des pointes propagées via un réseau fonctionnel cérébral. L'interprétation des événements paroxystiques intercritiques ne doit pas se faire simplement selon un mode spatial. Il est nécessaire d'étudier ceux-ci du point de vue temporel et de prendre en compte les liens fonctionnels qui existent entre les zones anatomiques cérébrales. L'EEG HR a donc toute sa place dans le cadre du bilan pré-chirurgicale car cette technique permet une analyse anatomo-fonctionnelle non invasive en rapport avec la zone irritative et elle permet d'optimiser la définition topographique des cibles lors des explorations intra-cérébrales en SEEG. La cortectomie à visée curative ne doit donc pas se limiter à une simple résection de la lésion.
A l'image de l'étude clinique précédente, nous pouvons dire que notre méthode ALLES permet d'obtenir des localisations de source fiables puisque les résultats obtenus ont été confrontés avec succès avec les hypothèses électrocliniques des épileptologues.

Enfin la dernière étude de ce travail a consisté à labelliser les structures anatomiques sous-jacentes à chacun des capteurs et à quantifier les variations spatiales engendrées par le collage des soixante-quatre capteurs de surface. Ce travail original, issu du développement de notre algorithme, n'a jamais été décrit dans la littérature avec un nombre aussi important de capteur et avec autant d'individus. Nous avons par conséquent élaboré un atlas anatomique permettant de repérer les structures anatomiques dans l'espace de Talairach de chaque capteur du système international 10/10. Cet outil permettra une meilleure compréhension et une meilleure lecture des tracés d'EEG HR recueillis en surface mais aussi une meilleure définition topographique des aires cérébrales dans le cadre de stimulations magnétiques transcraniennes ou de la recherche de lésions à l'IRM.

Pour conclure, nous avons rendu le repérage spatial des capteurs EEG de surface beaucoup plus automatique, simple, et rapide. Ces progrès considérables ouvrent donc une nouvelle voie dans le domaine de localisation de source puisque seulement deux éléments sont maintenant indispensables, à savoir les examens EEG et IRM. L'examen d'IRM est par conséquent potentialisé puisqu'il permet avec notre méthode 1) d'obtenir l'imagerie anatomique du patient, 2) de modéliser les milieux de propagation des courants neurophysiologiques et 3) de repérer les capteurs EEG de surface. Comme nous l'avons souligné dans le chapitre précèdent, d'autres perspectives peuvent être envisagées suite à ce travail notamment dans le cadre des enregistrements combinés d'EEG en IRM fonctionnelle ou encore de localisation anatomique dans le cadre des potentiels évoqués visuels, somesthésiques et cognitifs.

Références

Akhtari M, Bryant HC, Emin D, Merrifield W, Mamelak AN, Flynn ER, Shih JJ, Mandelkern M, Matlachov A, Ranken DM, Best ED, DiMauro MA, Lee RR, Sutherling WW. A model for frequency dependence of conductivities of the live human skull. *Brain Topogr*., 2003; 16(1):39-55.

Allison T, McCarthy G, Wood CC, Jones SJ. Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings. *Brain*, 1991; 114 (6):2465-503.

Aubert A, Costalat R, Valabrègue R. Modelling of the coupling between brain electrical activity and metabolism. *Acta Biotheor.*, 2001; 49(4):301-26.

Arroyo S, Lesser RP, Poon WT, Webber WR, Gordon B. Neuronal generators of visual evoked potentials in humans: visual processing in the human cortex. *Epilepsia*, 1997; 38(5):600-10.

Badier, J-M. *Etude de la localisation des sources cérébrales d'activités paroxystiques par cartographie*. Thèse de science. Université de Technologie de Compiègne. 1991.

Badier JM, Chauvel P. Spatio-temporal characteristics of paroxysmal interictal events in human temporal lobe epilepsy. *J Physiol. (Paris)*, 1995; 89:255-64.

Bancaud J, Talairach J, Bonis A. La stéréoencéphalographie dans l'épilepsie. Paris. 1965. Masson.

Baumgärtner U, Vogel H, Ellrich J, Gawehn J, Stoeter P, Treede RD. Brain electrical source analysis of primary cortical components of the tibial nerve somatosensory evoked potential using regional sources. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.,* 1998; 108(6):588-99.

Bast T, Oezkan O, Rona S, Stippich C, Seitz A, Rupp A, Fauser S, Zentner J, Rating D, Scherg M. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 2004; 45(6):621-31.

Bast T, Ramantani G, Boppel T, Metzke T, Ozkan O, Stippich C, Seitz A, Rupp A, Rating D, Scherg M. Source analysis of interictal spikes in polymicrogyria: loss of relevant cortical fissures requires simultaneous EEG to avoid MEG misinterpretation. *Neuroimage*, 2005; 25(4):1232-41.

Bénar CG, Grova C, Kobayashi E, Bagshaw AP, Aghakhani Y, Dubeau F, Gotman J. EEG-fMRI of epileptic spikes: concordance with EEG source localization and intracranial EEG. *Neuroimage*, 2006; 30(4):1161-70.

Bénar CG, Gross DW, Wang Y, Petre V, Pike B, Dubeau F, Gotman J. The BOLD response to interictal epileptiform discharges. *Neuroimage,* 2002; 17(3):1182-92.

Boissonnat J-D, Teillaud M. A hierarchical representation of objects: The Delaunay tree. *In Proc. 2nd Annu. ACM Sympos. Comput. Geom*., 1986; 260-268.

Bonaventura CD, Vaudano AE, Carnì M, Pantano P, Nucciarelli V, Garreffa G, Maraviglia B, Prencipe M, Bozzao L, Manfredi M, Giallonardo AT. EEG/fMRI study of ictal and interictal epileptic activity: methodological issues and future perspectives in clinical practice. *Epilepsia*, 2006; 47 (5):52-8.

Brinkmann B, O'Brien T, Dresner A, Lagerlund T, Sharbrough W, A.Robb R. Scalp-recorded EEG localization in MRI volume data. *Brain Topography*, 1998; 10(4):245-253.

Buchner H, Waberski TD, Fuchs M, Wischmann HA, Beckmann R, Rienäcker A. Origin of P16 median nerve SEP component identified by dipole source analysis--subthalamic or within the thalamo-cortical radiation? *Exp Brain Res*., 1995; 104(3):511-8.

Chatrian GE, Lettich E, Nelson PL. Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneaous and evoked EEG activity. *Am J EEG Technol*., 1985; 25:83-92.

Cooper R, Winter AL, Crow HJ, Walter WG. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 1965; 18:217–228.

Creutzfeldt O, Houchin J. Neuronal basis of EEG-waves. In: Rémond A, ed. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishing Co.,* 1974: 2C5-2C54.

Cuffin, B.N. Effects of measurement errors and noise on MEG moving dipole inverse solutions. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1986; 33:854-861.

Cuffin, B.N. Effects of Head Shape on EEG's and MEG's. *IEEE Trans. Biomed. Eng.,* 1990; 37:44-52.

De Munck J.C, Vijn P.C.M, Spekreijse H. A pratical method for determining electrode positions on the head. *Electroenceph. clin. Neurophysiol*., 1991; 78:85-87.

Deiber MP, Giard MH, Mauguiere F. Separate generators with distinct orientations for N20 and P22 somatosensory evoked potentials to finger stimulation? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*., 1986; 65(5):321-34.

Di Russo F, Pitzalis S, Spitoni G, Aprile T, Patria F, Spinelli D, Hillyard S. Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP. *Neuroimage*, 2005; 24(3):874-886.

Elul R. The genesis of the EEG. *Inter Rev Neurobiol*, 1972; 15:227-72.

Ernst P, Saias I, Binhai Zhu. Fast randomized point location without preprocessing in two- and three-dimensional Delaunay triangulations. *In Proc. 12th Annu. ACM Sympos. Comput. Geom.*, 1996; 274-283.

Felblinger J., Boesch C., Chapter: Patient monitoring in the MR Environment, in Interventional Magnetic Resonance Imaging, *Editor J.F. Debatin, G. Adam, at Springer-Verlag* (1997).

Flemming L, Wang Y, Caprihan A, Eiselt M, Haueisen J, Ojada Y. Evaluation of the distortion of EEG signals caused by a hole in the skull mimicking the fontanel in the skull of human neonates. *Clinical Neurophysiology,* 2005; 116(5):1141-52.

Franssen H, Stegeman DF, Moleman J, Schoobaar RP. Dipole modelling of median nerve SEPs in normal subjects and patients with small subcortical infarcts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.,* 1992; 84(5):401-17.

Garnero L, Baillet S, Renault B. Magnétoencéphalographie/Electroencéphalographie et imagerie cérébrale fonctionnelle. *Annales de l'Institut Pasteur/actualités,* 1998; 9:215-26.

Gavaret M, Badier JM, Marquis P, Bartolomei F, Chauvel P. Electrical source imaging in temporal lobe epilepsy. *J. Clin. Neurophysiology*., 2004; 21(4):267-282.

Gavaret M (2007). Localisation non invasive des activités intercritiques électriques et magnétiques dans l'épilepsie. Validation par la SEEG. *Thèse de Sciences*. Université de la Méditerranée, Marseille.

Geddes LA, Baker LE. The specific resistance of biological materials – a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist. *Med. Biol. Eng.,* 1967; 5:271-93.

Gevins A, Brickett P, Costales B, Le J, Reutter B. Beyond topographic mapping: towards functional-anatomical imaging with 124-channel EEGs and 3-D MRIs. *Brain Topogr.,* 1990; 3(1):53-64.

Gloor P. Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: Application of volume conductor theory to electroencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology,* 1985; 2(4):327-54.

Goncalves S, de Munck JC, Heethaar RM, Lopes da Silva FH, van Dijk BW. The application of electrical impedance tomography to reduce systematic errors in the EEG inverse problem--a simulation study. *Physiol Meas.,* 2000; 21(3):379-93.

Gonçalves SI, de Munck JC, Verbunt JP, Bijma F, Heethaar RM, Lopes da Silva F. In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and realistic models for the head. *IEEE Trans Biomed Eng.,* 2003; 50(6):754-67.

Grimm Ch, Schreiber A, Kristeva-Feige R, Mergner Th, Hennig J, Lücking C. A comparison between electric source localisation and fMRI during somatosensory stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*., 1998; 106:22–29.

Hämäläinen MS, Sarvas J. Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data. *IEEE Trans Biomed Eng.,* 1989; 36(2): 165-71.

Hedou, V. Méthodes numériques pour la modélisation électro-anatomique du cerveau. *Thèse de science*. Université de Rennes I. 1997.

Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity ? *Nat Rev Neurosci.*, 2002; 3:142-51.

Helmholtz HLF. Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung aud die thierisch-elektrischen Versuche. *Ann Physik und Chemie,* 1853; 9:211-33.

Henderson CJ, Butler SR, Glass A. The localization of equivalent dipoles of EEG sources by the application of electrical field theory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.,* 1975; 39(2):117-30.

Hoekema R., Wieneke G., Leijten F., van Veelen C., van Rijen P., Huiskamp G., Ansems J., and van Huffelen A.. Measurement of the conductivity of skull, temporarily removed during epilepsy surgery. *Brain Topography,* 2003; 16(1):29-38.

Huppertz H, Otte M, Grimm C, Kriesteva-Feige R, Mergner T, Lücking C. Estimation of the accuracy of a surface matching technique for registration of EEG and MRI data. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1998; 106:409-415.

Ikeda H, Nishijo H, Miyamoto K, Tamura R, Endo S, Ono T. Generators of visual evoked potentials investigated by dipole tracing in the human occipital cortex. *Neuroscience*, 1998; 84(3):723-39.

Jack R, Marsh R, Hirshchorn K, Sharbrough F, Cascino G, Karwoski R, Robb R. EEG scalp electrode projection onto three-dimensional surface rendered images of the brain. *Radiology*, 1990; 176:413-418.

Jallon P, Hauser AW, Dulac O, Berg A. Prognosis of epilepsies and epileptic syndromes. John Libbey Eurotext, 2003.

Jansen FE, Huiskamp G, van Huffelen AC, Bourez-Swart M, Boere E, Gebbink T, Vincken KL, van Nieuwenhuizen O. Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis: a comparison of high-resolution EEG and MEG. *Epilepsia*, 2006; 47(1):108-14.

Jasper HH. The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph.Clin. Neurophysiol*., 1958; 10:371-375.

Jin K, Nakasato N, Shamoto H, Kanno A, Itoyama Y, Tominaga T. Neuromagnetic Localization of Spike Sources in Perilesional, Contralateral Mirror, and Ipsilateral Remote Areas in Patients with Cavernoma. *Epilepsia*, 2007 (sous presse)

Jones S, Jaffe W. Burns associated with electrocardiographic monitoring during magnetic resonance imaging. *Burns*, 1996; 22(5): 420-1.

Jurcak V, Okamoto M, Singh Archana, Dan Ippeita. Virtual 10-20 measurements on MR images for inter-modal linking of transcranial and tomographic neuroimaging methods. *Neuroimage*, 2005; 26:1184-1192.

Keens S. J. and Laurence A. S. (). Burns caused by ECG monitoring during MRI imaging. *Anaesthesia*, 1996; 51(12): 1188-9.

Khosla D, Don M, Kwong B. Spatial mislocalization of EEG electrodes – effects on accuracy of dipole estimation. *Clin. Neurophysiol.*, 1999; 110:261-271.Kilner JM, Mattout J, Henson R, Friston KJ. Hemodynamic correlates of EEG: a heuristic. *Neuroimage*, 2005; 28(1):280-6.

King DW, Park YD, Smith JR, Wheless JW. Magnetoencephalography in neocortical epilepsy (Review). *Adv Neurol.,* 2000; 84:415–23.

Koessler L, Maillard L, Benhadid A, Vignal JP, Braun M, Vespignani H. Spatial localization of EEG electrodes. *Neurophysiologie clinique/Clinical Neurophysiology*, 2007; 37(2):97-102.

Lagerlund T, Sharbrough F, Jack Jr C, Erickson B, Strelow D, Cicora K, Busacker N. Determination of 10/20 system electrode locations using magnetic resonance image scanning with markers. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.,* 1993; 86:7-14.

Lantz G, Holub M, Ryding E, Rosen I. Simultaneous intracranial and extracranial recording of interictal epileptiform activity in patients with drug resistant partial epilepsy: patterns of conduction and results from dipole reconstructions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.,* 1996; 99:69-78.

Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L, Seeck M, Michel C.M. Epileptic source localization with high density EEG : how many electrodes are needed ?. *Clin. Neurophysiol.,* 2003; 114:63-69.

Le J, Lu M, Pellouchoud E, Gevins A. A rapid method for determining standard 10/10 electrode positions for high resolution EEG studies. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.,* 1998; 106:554-558.

Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*. 2004; 66:735-69.

Lopes da Silva F, Van Rotterdam A. Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalogram generation. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fiels*. Williams and Wilkins, 1993; 93-109.

Malmivuo JA, Suihko VE. Effect of skull resistivity on the spatial resolutions of EEG and MEG. *IEEE Trans biomed Eng.,* 2004; 51(7):1276-80.

Manoli Samir et al. 2003. EEG electrode and EEG electrode locator assembly. United States Patent WO 03/005897.

Masters David et al. 2003. Devices including protein matrix materials and methods of making and using same. United States Patent WO 03/015754.

Mathias J, Koessler L, Brissart H, Foscolo S, Schmitt E, Bracard S, Braun M, Kremer S. Giant Cystic Widening of Virchow-Robin Spaces: An Anatomofunctional Study. *Am. J. Neuroradiol.*, 2007; 28:1523-1525.

Mauguière F. somatosensory evoked potentials: normal responses, abnormal waveforins and clinical applications in neurological diseas. In:E. Niedermeyer and F. Lopez da Silva (Eds),

Electroencephalography, Basic, Principles, clinical Applications and Related Fields, Nth edn. William and Wilkins, NY, 1999: 1014-1058.

Mauguière F, Desmedt JE. Focal capsular vascular lesions can selectively deafferent the prerolandic or the parietal cortex: somatosensory evoked potentials evidence. *Ann Neurol.,* 1991; 30(1):71-5.

Meijs JW, Bosch FG, Peters MJ, Lopes da Silva FH. On the magnetic field distribution generated by a dipolar current source situated in a realistically shaped compartment model of the head. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.,* 1987; 66(3):286-98.

Meijs JW, Peters MJ, Boom HBK, Lopes da Silva FH. Relative influence of model assumptions and measurement procedues in the analysis of the MEG. *Med & Biol Eng & Comput.,* 1988; 26:136-42.

Merlet I, Garcia-Larrea L, Ryvlin P, Isnard J, Sindou M, Mauguiere F. Topographical reliability of mesio-temporal sources of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.,* 1998; 107:206-12.

Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol.,* 2004; 115(10):2195-222.

Miller JW, Kim W, Holmes MD, Vanhatalo S. Ictal localization by source analysis of infraslow activity in DC-coupled scalp EEG recordings. *Neuroimage*, 2007; 35(2):583-97.

Mine S, Yamaura A, Iwasa H, Nakajima Y, Shibata T, Itoh T. Dipole source localization of ictal epileptiform activity. *Neuroreport*., 1998; 9(18):4007-13.

Mine S, Iwasa H, Kasagi Y, Yamaura A. Ictal dipole source analysis based on a realistic scalp-skull-brain head model in localizing the epileptogenic zone. *Neurosci Res*., 2005; 51(4):453-61.

Mosher JC, Baillet S, Leahy RM. EEG source localization and imaging using multiple signal classification approaches. *J Clin Neurophysiol.,* 1999; 16(3):225-38.

Murray MM, Michel CM, Grave de Peralta R, Ortigue S, Brunet D, Andino SG, Schnider A. Rapid discrimination of visual and multisensory memories revealed by electrical neuroimaging. *Neuroimage*, 2004a; 21:125–35.

Nicholson PW. Specific impedance of cerebral white matter. *Exper. Neurology*, 1965; 13:386-401.

Nunez PL. Electric fields of the brain. *The neurophysics of EEG.* New York: Oxford University Press, 1981:1-484.

Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.*, 1990; 14(1):68-78.

Okamoto M, Dan H, Sakamoto H, Takeo K,Shimizu K, Kohno S, Oda I, Isobe S, Suzuki T, Kohyama K, Dan I. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10–20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, 2004; 21:99-111.

Okamoto M, Dan I. Automated cortical projection of head-surface locations for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, 2005; 26:18-28.

Oostendorp TF, Delbeke J, Stegeman DF. The conductivity of the human skull: results of in vivo and in vitro measurements. *IEEE Trans Biomed Eng*., 2000; 47(11):1487-92

Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin. Neurophysiol.*, 2001; 112:713-719.

Penfield W, Rasmussen T. The cerebral cortex of man. New-York: *Macmillan*, 1952.

Praamstra P, Oostenveld R. Attention and movement-related motor cortex activation: a high-density EEG study of spatial stimulus-response compatibility. *Cogn. Brain Res.,* 2003; 16:309–22.

Rorden, C., Brett, M.. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, 2000; 12: 191-200

Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 2001; 124(9):1683-700.

Russel GS, Eriksen KJ, Poolman P, Phan Luu,. Tucker Don M. Geodesic photogrammetry for localizing sensor positions in dense-array EEG. *Clinical Neurophysiology*, 2005; 116:1130-1140.

Sander JWAS, Shorvon S. Epidemiology of the epilepsies. *J Neuro.l Neurosurg. Psychiatry*, 1996; 61:433-443.

Schwartzkroin PA. In vivo and in vitro microphysiology of focal epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*., 1987; 39:177-83.

Shellock, F. G. and E. Kanal. Burns associated with the use of monitoring equipment during MR procedures. *J Magn. Reson. Imaging***,** 1996; 6(1):271-2.

Shellock, F. G. Radiofrequency energy-induced heating during MR procedures: a review. *J Magn. Reson. Imaging*, 2000; 12(1):30-6.

Sijberg J, Vanrumste B, Van Hoey G, Boon P, Verhoye M, Van der Linden A, Van Dyck D. Automatic localization of EEG electrode markers within 3D MR data. *Magnetic Resonance Imaging*, 2000; 18:485-488.

Singh, M., Khosla, D. and Patel, P. Correlation of fMRI and EEG imaging during visual stimulation. Proc. 4th Int. *Conference of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, New York, USA, 1996, p.1851.

Slimp JC, Tamas LB, Stolov WC, Wyler AR. Somatosensory evoked potentials after removal of somatosensory cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.,* 1986; 65(2):111-7.

Spitzer AR, Cohen LG, Fabrikant J, Hallett M. A method for determining optimal interelectrode spacing for cerebral topographic mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.,* 1989; 72:355–61.

Srinivasan R, Nunez PL, Tucker DM. Estimating the spatial Nyquist of the human EEG. *Behav Res Meth Inst Comp.*, 1998; 30:8–19.

Steddin S, Bötzel K. A New Device for Scalp Electrode Localization with Unrestrained Head. *Journal of Neurology*, 1995; 242: 65.

Stok, C.J. *The influence of model parameters on EEG/MEG single dipole source estimation*. IEEE Trans. Biomed. Eng., 1987, 34:421-429.

Suarez E, Viegas MD, Adjouadi M, Barreto A. Relating induced changes in EEG signals to orientation of visual stimuli using the ESI-256 machine. *Biomed Sci Instrum.,* 2000; 36:33–8.

Talairach J, Bancaud J, Szikla G, Bonis A, Geier S, Vedrenne C. New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotaxic methodology and therapeutic results. *Neurochirurgie,* 1974; 20(1):1-240.

Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. *Theme Medical Publishers*, Inc. New York, 1988.

Tao J, Baldwin M, Hawes-Ebersole S, Ebersole J. Cortical Substrates of Scalp EEG Epileptiform Discharges. *Journal of Clinical Neurophysiology,* 2007; 24(2) : 96-100.

Thees S, Blankenburg F, Taskin B, Curio G, Villringera A. Dipole source localization and fMRI of simultaneously recorded data applied to somatosensory categorization. *Neuroimage,* 2003; 18:707–719.

Tsuji S, Murai Y, Hashimoto M. Frontal distribution of early cortical somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.,* 1988; 71(4):273-9.

Tucker DM, Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.,* 1993; 87:154-63.

Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Barba C, Le Pera D, Tonali P. Dipolar generators of the early scalp somatosensory evoked potentials to tibial nerve stimulation in human subjects. *Neurosci Lett*., 1997; 238(1-2):49-52

Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Le Pera D, Barba C, Tonali P, Mauguiere F. Dipolar sources of the early scalp somatosensory evoked potentials to upper limb stimulation. Effect of increasing stimulus rates. *Exp Brain Res.,* 1998; 120(3):306-15.

Valeriani M, Insola A, Restuccia D, Le Pera D, Mazzone P, Altibrandi MG, Tonali P. Source generators of the early somatosensory evoked potentials to tibial nerve stimulation: an intracerebral and scalp recording study. *Clin Neurophysiol.,* 2001; 112(11):1999-2006

Van Hoey G, Vanrumste B, D'Havé M, Van de Walle R, Lemahieu I, Boon P. Influence of measurement noise and electrode mislocalisation on EEG dipole-source localisation. *Med Biol Eng Comput.,* 2000; 38(3):287-96.

Vespignani H. L'EEG, De la Technique à la clinique. *John Libbey*, 2003.

Wolters CH, Anwander A, Tricoche X, Weinstein D, Koch MA, MacLeod RS. Influence of tissue conductivity anisotropy on EEG/MEG field and return current computation in a realistic head model: a simulation and visualization study using high-resolution finite element modeling. Neuroimage, 2006 ;30(3):813-26.

Wang Y, Gotman J. The influence of electrode location errors on EEG dipole source localization with a realistic head model. *Clin. Neurophysiol.,* 2001; 112:1777-80.

Wang Y, Maurer C, Fitzpatrick J. An automatic technique for finding and localizing externally attached markers in CT and MR volume images of the head. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1996; 43(6):627-637.

Wilson FN, Bayley RH. The electric field of an eccentric dipole in a homogeneous spherical conducting medium. *Circulation,* 1950; 1:84-92.

Yan, Y., Nunez, P.L. and Hart, R.T. Finite-element model of the human head : scalp potentials due to dipole sources. *Med. Biol. Eng. Comp*., 1991; 29:475-481.

Yoo S-S, Guttmann C, Ives J, Panych L, Kikinis R, Schomer D, Jolesz F. 3D localization of surface 10-20 EEG electrodes on high resolution anatomical MR images. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1997; 10(2):335-339.

Yvert, B., Bertrand, O., Thévenet, M., Echallier, J.F., Pernier, J. A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1997; 102:452-459.

Annexes

- Annexe 1 :

Spatial localization of EEG electrodes. Koessler L, Maillard L, Benhadid A, Vignal JP, Braun M, Vespignani H. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2007; 37:97-102.

- Annexe 2 :

Plan du support plastique utilisé pour le prototype de capteur EEG-IRM

- Annexe 3 :

Projet Sans surcoût intitulé « Repérage spatial des capteurs EEG en IRM », CHU de Nancy

- Annexe 4 :

Brevet d'invention n° 0652056 intitulé « Capteur de signaux électrophysiologiques compatible et repérable en IRM »

- Annexe 5 :

Automatic Localization and Labeling of EEG Sensors (ALLES) in MRI volume. Koessler L, Benhadid A, Maillard L, Vignal JP, Felblinger J, Vespignani H, Braun M. Neuroimage (en révision favorable).

- Annexe 6 :

Atlas anatomique des capteurs EEG issus du système international 10/10

- Annexe 7 :

Spécifications techniques du système Fastrack, Polhemus.

Annexe 1 : Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2007;37:97-102.

Spatial localization of EEG electrodes

L. KOESSLER[1,2,3], L. MAILLARD [2,3], A. BENHADID[1,2], JP. VIGNAL[3], M. BRAUN [1,2,4], H. VESPIGNANI [2,3]*

1. IADI Laboratory, INSERM ERI13, 2. University Henri Poincaré, Nancy, France.
3. Neurology and 4. Neuroradiology departments, University Hospital, Nancy, France.

* Corresponding Author. Tel.: 33 (3) 83 85 17 80; Fax.: 33 (3) 83 85 22 59. E-mail address: h.vespignani@chu-nancy.fr

Abstract

An important goal for functional brain studies using the technology of EEG is to estimate the location of brain sources that produce the scalp-recorded signals. In order to perform source localization it is necessary to locate precisely the position of the EEG sensors. This review describes and compares the different methods used for localizing EEG sensors.

Five different methods have been described in literature. Manual methods consist in manual measurements to calculate the 3D coordinates of the sensors. Electromagnetic and ultrasound digitization permit localization by using trade devices. The photogrammetry system consists of taking pictures of the patient's head with the sensors. And the last method consists of directly localizing the EEG sensors in the MRI volume.

The spatial localization of EEG sensors is an important step in realizing source localization. This method has to be accurate, fast, reproducible and cheap. For the moment, electromagnetic digitization is the most currently used method but MRI localization could be an interesting way because no additional method or device needs to be used to locate the EEG sensors.

Résumé

Grâce à l'enregistrement des courants électriques de surface en EEG, il est possible d'estimer la localisation des générateurs corticaux de cette activité. Pour réaliser cette localisation de source, il est nécessaire de repérer précisément la position spatiale des capteurs EEG. Cette revue décrit et compare cinq méthodes différentes de repérage qui ont été rapportées dans la littérature.

La méthode manuelle consiste à mesurer manuellement la position des électrodes puis à calculer leurs coordonnées en 3D. Différents appareillages utilisant notamment des ondes électromagnétiques ou acoustiques ont été développés et commercialisés pour cette application. Le système de photogrammétrie numérique consiste à calculer la position 3D des électrodes à partir de photos numériques de la tête du patient avec les électrodes en place. La dernière méthode consiste à utiliser l'examen IRM pour le repérage direct des capteurs dans l'espace anatomique du sujet.

La localisation spatiale des capteurs EEG est une étape essentielle pour estimer précisément la position des générateurs corticaux de l'activité EEG de scalp. Elle se doit donc d'être rapide, précise, reproductible et peu onéreuse. Actuellement, la numérisation électromagnétique est la méthode la plus couramment utilisée mais la localisation en IRM est une technique prometteuse car elle ne nécessite pas d'appareillage supplémentaire.

Keywords: Electroencephalography (EEG), Source localization, EEG Sensor, Spatial localization, Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Introduction

Scalp recorded electroencephalography (EEG) is a non invasive technique for studying electrical activity of the brain with a high temporal resolution. However, EEG data are difficult to correlate with anatomy because the electrical activity recorded on the scalp is mainly generated by the underlying cortex making it difficult to identify deep generators (Gavaret et al., 2004). Source localization techniques combined with MRI make three dimensional representations of electrical generators possible inside the anatomical space of the patient. Three steps are necessary to perform this method. First, it is necessary to model these electrical fields with an equivalent current dipole (ECD) or with a distributed source model (LORETA, Minimum Norm, EPIFOCUS). Secondly, a head model which includes the electromagnetic (permeability and conductivity) and geometrical (shape) properties of the head volume is generated thanks to the segmentation of MR images. Finally, to localize the anatomical origin of the electrical events, the electrical activity must be co-registered in the anatomical space of the patient.

This co-registration of the anatomical data (MRI) with the functional data (EEG) relies on the 3D localization of the EEG electrodes placed on the head of the patient.

Five different methods can be found in literature. The first is in a technical manual [3,10]. However, the most current method uses the electromagnetic digitizers [7,10,17]. Other authors propose alternative techniques: MRI localization of the electrodes [1,8,13,18], the use of geodesic photogrammetry system (GPS) [12,15], and the use of ultrasound digitization [14].

The different methods for determining electrode positions

1) Manual methods

Several manual methods have been described in the literature to perform the 3D localization of EEG electrodes.

The first one called “direct measurement” [3] consists in measuring with calipers the position between each sensor and fixed landmarks (nasion, left and right pre-auricular points). These measurements enable the calculation of Cartesian coordinates for each electrode placed on the head (Fig. 1, adapted form De Munck JC). In this approach, the electrode is modelled by a point which represents its center of gravity.

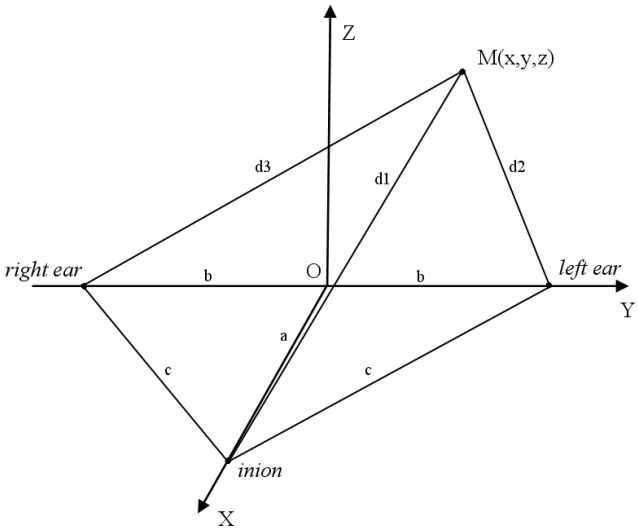


Fig. 1: Manual determination of the electrode position (M).

In order to find the 3D coordinates of the electrode (M), the distances 2b, d1, d2, d3 and c are measured. The following system of equations gives the Cartesian coordinates of the electrode:

$$\begin{aligned} d1 &= \sqrt{\left((x-a)^2 + y^2 + z^2 \right)} \\ d2 &= \sqrt{\left(x^2 + (y-b)^2 + z^2 \right)} \\ d3 &= \sqrt{\left(x^2 + (y+b)^2 + z^2 \right)} \end{aligned} \quad \Longrightarrow \quad \begin{cases} x = \left(2a^2 - 2b^2 - 2d_1^{\,2} + d_2^{\,2} + d_3^{\,2} \right) \div 4a \\ y = \left(d_3^{\,2} - d_2^{\,2} \right) \div 4b \\ z = \pm\sqrt{\left(d_2^{\,2} - x^2 - (y-b)^2 \right)} \end{cases}$$

The second method consists in the measurement of inter-electrode distances. These measurements are realized using calipers. This technique assumes that the EEG electrodes are positioned in a defined configuration called the ten-twenty or ten-ten international system [2, 5,11]. Five imaginary planes are defined and several distances between each electrode are measured in order to estimate the Cartesian coordinates of the electrodes (Fig. 2 and 3, adapted from Chatrain et al 1985).

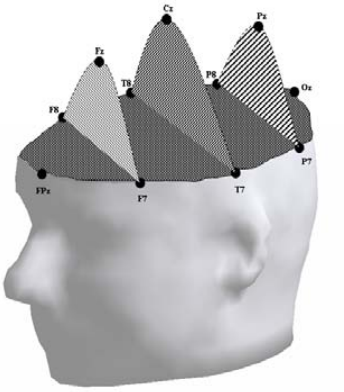


Fig. 2: Five imaginary planes defined by: (1) F7-Fz-F8, (2) T7-F7-FPz-F8-T8, (3) T7-Cz-T8, (4) T7-P7-Oz-P8-T8, (5) P7-Pz-P8.

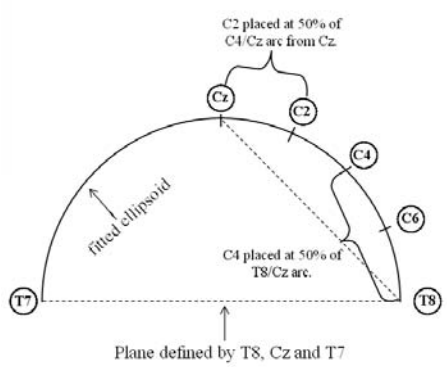


Fig. 3: Estimation of 10/10 standard electrode position based on 10/10 standard logic applied to the fitted ellipsoids.

The number of measurements is considerably reduced with this method. For example, to locate sixty four electrodes, it is necessary to perform fourteen measurements of inter-electrode distances and nine additional distances between the reference electrodes (like T7, FPz and T8) and fiducial landmarks (nasion, left and right pre-auricular points) [10].

The advantages of these two manual methods are that they do not need specific materials and consequently are of low cost. With this direct method, it is possible to locate the electrodes regardless of the positioning system (ten-ten, ten-twenty etc). The second method listed assumes certain geometry of the head and accuracy of electrode positioning according to the 10-20 system, and therefore may not be as accurate as the direct measurement method. With these methods, the electrode coordinates are directly located in the fiducial system which is defined by so-called fiducial points on the head surface (nasion, left and right pre-auricular points). In addition, the recovered coordinates of the electrodes can be used without further mathematical transformations.
On the other hand, these methods remain long and fastidious due to the large number of measures. Moreover, these manual techniques are subject to non-negligible human errors and thus cannot be used in high resolution EEG.

2) The electro-magnetic digitization : Fastrack system

The Fastrack system (Polhemus, Colchester, USA) is a three dimensional system which uses a magnetic field to localize EEG electrodes. The system has a transmitter device that produces the electro-magnetic field, and constitutes as well a geographical reference for the positioning and orientations of the receivers. To carry the measurements, three receivers are placed on the patient's head. This permits motion of the head during the digitization process (Fig. 4). Then a pen shaped device with a receiver coil assembly built inside, called a Stylus, is used to digitize the electrode position [10].

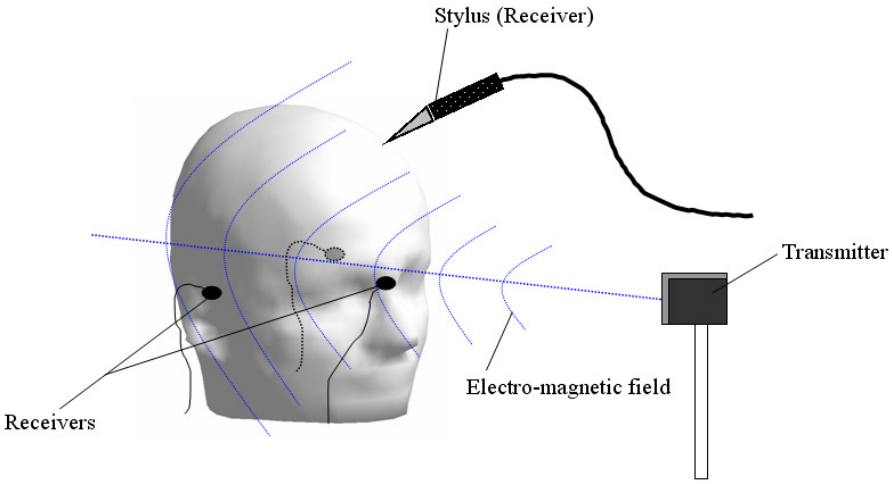


Fig. 4: Electro-magnetic digitization with Fastrack system.

Moreover this system allows as well the digitization of the patient's face (nose, eyes and lips) in order to improve the co-registration of EEG and MRI. This technique is actually the reference method to localize EEG electrodes [1,7,10]. The advantages of the Fastrack system are a reasonable accuracy and the speed of localization. The time to digitize sixty four electrodes is about ten minutes and the accuracy is about 8 millimeters according to the manufacturer's data. However, individual point measurement is error-prone, because accurate mechanical positioning of the stylus must be repeated many times. This system presents another disadvantage since the digitization mechanism is very sensitive to environmental conditions (temperature, humidity, magnetism, electric fields etc) and so very difficult to use in a clinical situation.
Besides, this system gives 3D Cartesian coordinates which are of little use without further transformations. Additional software is necessary with the Fastrack system in order to perform a source localization study. The electro-magnetic system is consequently very expensive.

3) The ultrasound digitization.

Using an ultrasound digitization device (Zebris, Tuebingen, Germany), 3D Cartesian positions are estimated by measuring the time it takes for a sonic impulse to travel from a sound generator (cursor or stylus) to a receiver (microphone) (Fig. 5). This method is sensitive to several environmental factors. Indeed, the speed of sound through air is dependent upon the ambient temperature and humidity.
Additionally, both electro-magnetic and ultrasound methods need to digitize each point individually, which is time-consuming for both the operator and the subject.

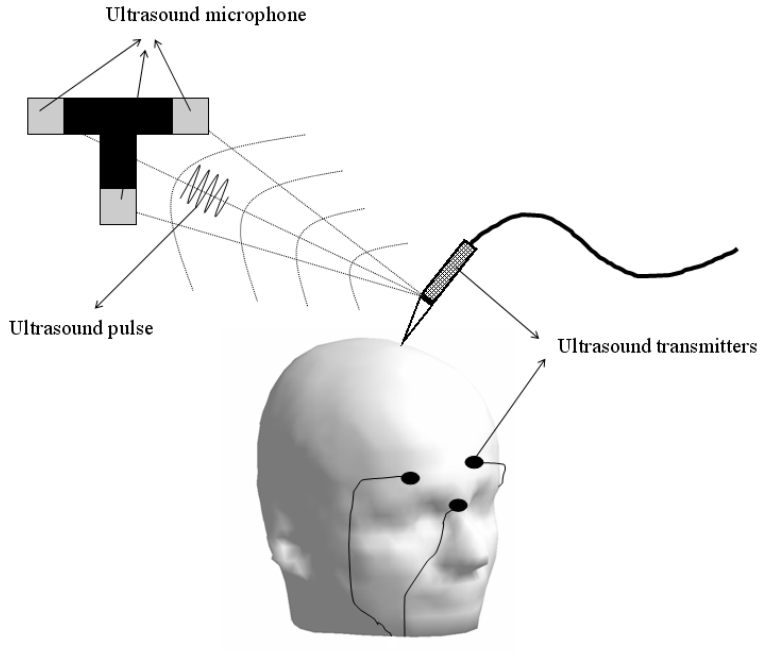


Fig. 5: Principle of Elpos system (Zebris, Tuebingen, Germany)

4) The photogrammetry system (GPS)

This system was developed by Electrical Geodesics Inc (Eugene, USA). The method consists in positioning a subject wearing the Geodesic Sensor Net in the center of a polyhedron-based photogrammetry structure, which has a camera mounted at each of its 11 vertices (Fig. 6). After verification of the subject's position, a Net Station and all the 11 CCD cameras take a single picture simultaneously.

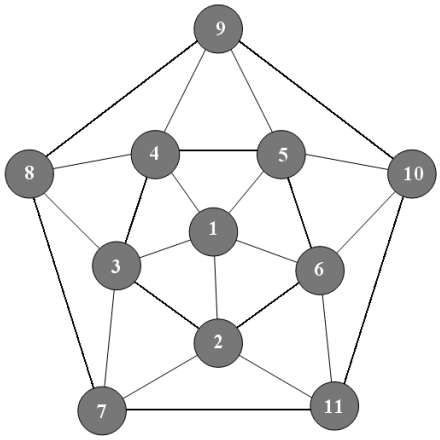


Fig. 6: Positions of the cameras on the dome.

The GPS system requires a sensor to be visible in at least two cameras to determine its position. Once the operator marks the sensors in the acquired images, the GPS software determines the sensors correct ID numbers (according to the built-in GSN sensor layout map),

and uses triangulation to create a 3D model of the GSN (Fig. 7, adapted from Russel et al 2005).

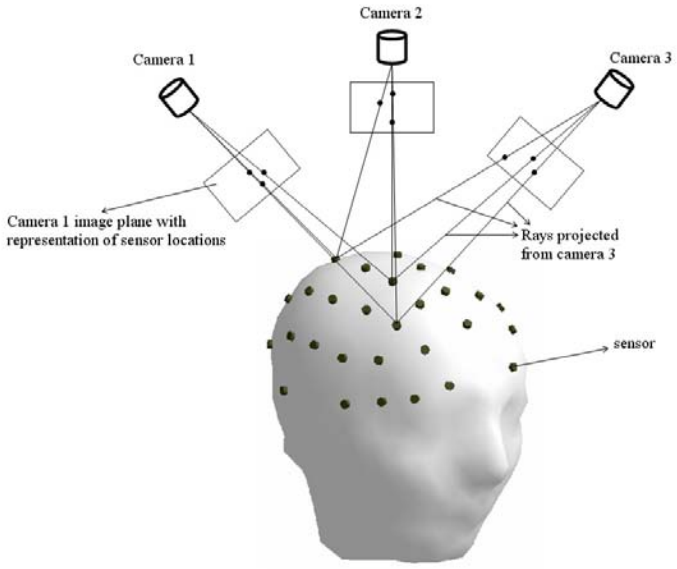


Fig. 7: Method for determination of 3D sensor position

The differences between the 2D user marks and the cloud of the estimated 3D points are indicative of the accuracy of the reconstructed sensor model.
The advantage of this method is that the patient is free to go when the pictures are taken. The acquisition time is very fast and comfortable for the subject. On the other hand, like digitization, this system needs cumbersome material. Moreover the GPS must be used with the associated product, i.e. the Geodesic Sensor Nets (Electrical Geodesics Inc, Eugene, USA). It is necessary to notice that the detection is done manually (i.e. marking the sensors on the acquired images) and so can be boring and time consuming.

5) Spatial localization in MRI volume data

Few methods have been described in the literature regarding the localization of the EEG electrodes on MR images [1,6,8,13,18]. These methods use external paramagnetic markers taped to the head:

- Marker capsules constructed from rigid *lexan tubbing* - the tube segments are filled with a $CuSO_4$ solution (2% *agar*, 2% *betadyne*, 1g/L $CuSO_4$) [1].
- Marker capsule filled with a 0.5 mmol/1 solution of a *gadopentetate dimeglumine* based contrast agent (Magnevist, Berlex Laboratories Inc. Wayne, NJ, USA)-the capsules, measuring 15 or 20 mm height and 12 mm in diameter (Fig. 8, adapted form Yoo et al 1997) [18].
- Market likes small *Vaseline*-filled capsules [8].
- Markers like *Vitamin A* (Lambo, 8mm) [13] or *Vitamin E* capsule [7].

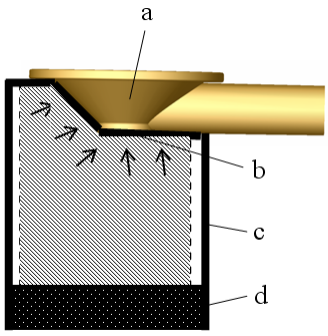


Fig. 8: Marker used in Yoo et al.'s study.
(a) Side view of an electrode.
(b) A thin rubber diaphragm allows the capsule to fit over electrodes with tight contact (arrows).
(c) Acrylic capsules are roughly cylindrical in shape (height 15 mm, diameter 12 mm) with a groove which allows them to fit on top of the electrodes.
(d) A black rubber cap (bottom of the capsules in this drawing) was used to allow the injection of doped water and extraction of air bubbles.

The electrodes in these studies are supposed MR compatible, yet very few studies have presented MR compatibility tests. To localize the EEG sensors on the MR images, the MRI sequence is usually a high resolution 3D anatomical T1 SPGR. The segmentation and the head modeling are not affected by the presence of the markers on the images. Several methods of detection and localization use morphological operations (closing, opening, dilatation, erosion, smoothing etc). Moreover semi- or automatic methods have been developed in order to speed up detection and labeling [6,13,17]. The spatial localization on MR images offers direct localization of the EEG electrodes in the fiducial system (nasion, left and right pre-auricular), simplifying therefore the co-registration with the MRI volume (Fig. 9).

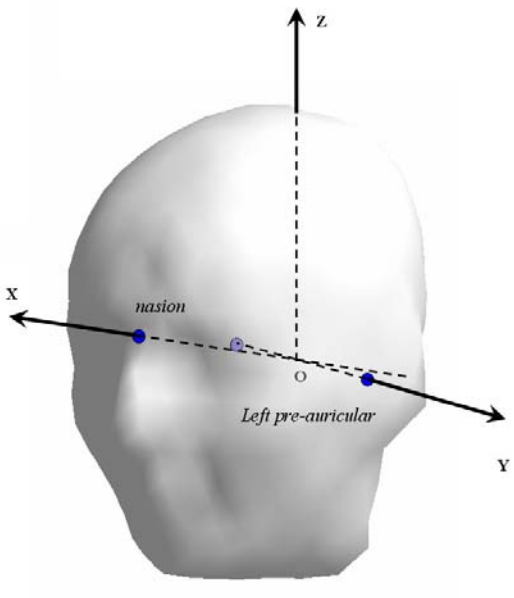


Fig. 9:
Fiducial system used for source localization

The spatial localization of EEG electrodes in MRI volume presents lots of advantages for the source localization since one only needs adapted EEG sensors and MRI data in order to model the patient's head and to obtain the 3D coordinates of the sensors necessary for the co-registration. i.e. no additional material is needed to localize the sensors as compared to electromagnetic digitization. The only necessary step is the detection and the spatial localization of the electrodes. However, this step is not binding if automatic algorithms are used. Nevertheless, it is necessary to point out that no studies have been conducted with a high number of markers (maximum 33 electrodes). The only limitation of direct MRI coregistration is the MR compatibility of the electrodes and wires, and of course, access to an MRI machine.

Discussion.

1) Comparison between the ten twenty coordinates, the MRI localization and the electromagnetic digitization coordinates.

Some studies have compared the accuracy of electromagnetic digitization and MRI localization. Generally, the ten-twenty electrode coordinates are used as a gold standard to compare these two methods.
A spherical head model with thirty electrodes taped on its surface gives these results:
- Angular coordinates (θ and φ) located with MRI on different subjects (number = 10) show a variation about 17.7 ± 4.8° for θ (azimuth) and 18.8 ± 5.5° for φ (latitude) between standard ten-twenty electrode coordinates [8].
- Angular coordinates (θ and φ) located with Fastrack (Polhemus) on ten different healthy subjects show a variation about 4.1 ± 3.6° for θ (azimuth) and 4.5 ± 3.7° for φ (latitude) between standard ten-twenty electrode coordinates [7].
These experiments are subject to errors because of the shape of the head. A better correlation can be measured with the frontal and temporal electrodes.

2) Comparison between manual measurements and electromagnetic digitization

Two teams have compared manual measurements and electromagnetic digitization [1,10]. The first study shows that there is a mean intra-observer error of location of about 0.39 ± 0.01mm between manual measurements with callipers and the Fastrack system, and a mean inter-observer error about 0.43 ± 0.04mm. This study was performed with twenty one electrodes taped to a phantom head surface.
The second study was done with sixty four electrodes in eleven healthy subjects. The mean intra-observer error was about 3.6 ± 0.5mm. Concerning the duration, digitization takes 7.95 min whereas the manual measurements (distances inter-electrodes) takes 5.66 min.

3) Comparison between MRI localization and 3D electromagnetic digitization.

This study was realized by Brinkmann et al. using twenty one electrodes on a realistic head model. The authors first calculated the digitizer measurement accuracy and showed that the inter-observer distance error was 0.39 ± 0.01mm and the composite intra-observer distance error was 0.43 ± 0.04mm.
Afterwards the author demonstrated that the FRE (fiducial registration error) between corresponding marker centroids following registration, was 2.21 ± 0.97mm with a maximum error of 4.87mm. Finally, in order to test the accuracy, the FLE (fiducial localization error) between the MRI and digitized inter-electrodes distances was 0.90 ± 0.67mm.

4) Comparison between electromagnetic digitizer and GPS.

To compare the accuracy of the GPS method with the current standard for electrode digitization, Russel et al. 2005 has marked thirty seven points using a computer controlled laser-pointing method on a modified bowling ball (Columbia 300 White Dot) [12]. The Cartesian coordinates of these points were chosen as a gold standard to compare the digitization and the GPS methods. For the GPS, the RMS position error of sensor localization measurements was 1.27 mm (SD=0.08). For the Polhemus Fastrak the RMS position error was 1.02 mm (SD=0.04). This difference was not significant, $F(1,70)=3.02$. Afterwards, the GPS was tested on four patients with 129 sensors in order to estimate the performance of the semi-automatic localization. The mean results showed that 96 sensors were triangulated across two or more cameras, 11 sensors were triangulated only by one camera and 22 sensors which were not detected.

Conclusion

The spatial localization of EEG electrodes is an important step in the co-registration of EEG and MRI data. The method has to be accurate, fast, reproducible and cheap [10]. Nowadays, the precise level of accuracy necessary or meaningful for surface electrode localization is unclear. It is important to remark that the precision of spatial localization of EEG electrodes is one parameter among others such as the noise in the EEG data which can influence the source localization. To conclude, it seems that error lower than five millimeters should be necessary for dense arrays of electrodes and source inversion algorithms [1]. Among the various methods presented the spatial localization of EEG electrodes with MRI is the most adapted to the source localization because it does not need additional material and permits the use of MRI data in a double way: first to perform the segmentation of the MRI in order to construct the realistic head model and second to localize precisely the EEG sensors positioned on the patient's scalp. However, to improve this method new EEG sensors need to be developed in order to be 1) MR compatible ie. with no artifact susceptibility on the MR images, 2) MR safe ie. without induced currents that could harm the subject and finally 3) MR localizable.

References

[1] Brinkmann B, O'Brien T, Dresner A, Lagerlund T, Sharbrough W, A.Robb R. Scalp-recorded EEG localization in MRI volume data. Brain Topography, 1998;10(4):245-253.

[2] Chatrian GE, Lettich E, Nelson PL. Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneaous and evoked EEG activity. Am J EEG Technol., 1985;25:83-92.

[3] De Munck J.C, Vijn P.C.M, Spekreijse H. A pratical method for determining electrode positions on the head. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1991;78:85-87.

[4] Gavaret M, Badier JM, Marquis P, Bartolomei F, Chauvel P. Electrical source imaging in temporal lobe epilepsy. J. Clin. Neurophysiology., 2004;21(4):267-282.

[5] Jasper HH. The ten twenty electrode system of the International Federation. Electroenceph.Clin. Neurophysiol., 1958;10:371-375

[6] Huppertz H, Otte M, Grimm C, Kriesteva-Feige R, Mergner T, Lücking C. Estimation of the accuracy of a surface matching technique for registration of EEG and MRI data. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1998;106:409-415.

[7] Khosla D, Don M, Kwong B. Spatial mislocalization of EEG electrodes – effects on accuracy of dipole estimation. Clin. Neurophysiol., 1999;110:261-271.

[8] Lagerlund T, Sharbrough F, Jack Jr C, Erickson B, Strelow D, Cicora K, Busacker N. Determination of 10/20 system electrode locations using magnetic resonance image scanning with markers. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1993;86:7-14.

[9] Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L, Seeck M, Michel C.M. Epileptic source localization with high density EEG : how many electrodes are needed ?. Clin. Neurophysiol., 2003;114:63-69.

[10] Le J, Lu M, Pellouchoud E, Gevins A. A rapid method for determining standard 10/10 electrode positions for high resolution EEG studies. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1998;106:554-558.

[11] Oostenveld R, Praamstra P. the five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. Clin. Neurophysiol., 2001;112:713-719.

[12] Russel GS, Eriksen KJ, Poolman P, Phan Luu,. Tucker Don M. Geodesic photogrammetry for localizing sensor positions in dense-array EEG. Clinical Neurophysiology, 2005;116:1130-1140.

[13] Sijberg J, Vanrumste B, Van Hoey G, Boon P, Verhoye M, Van der Linden A, Van Dyck D. Automatic localization of EEG electrode markers within 3D MR data. Magnetic Resonance Imaging, 2000;18:485-488.

[14] Steddin S, Bötzel K. A New Device for Scalp Electrode Localization with Unrestrained Head. Journal of Neurology, 1995;242: 65.

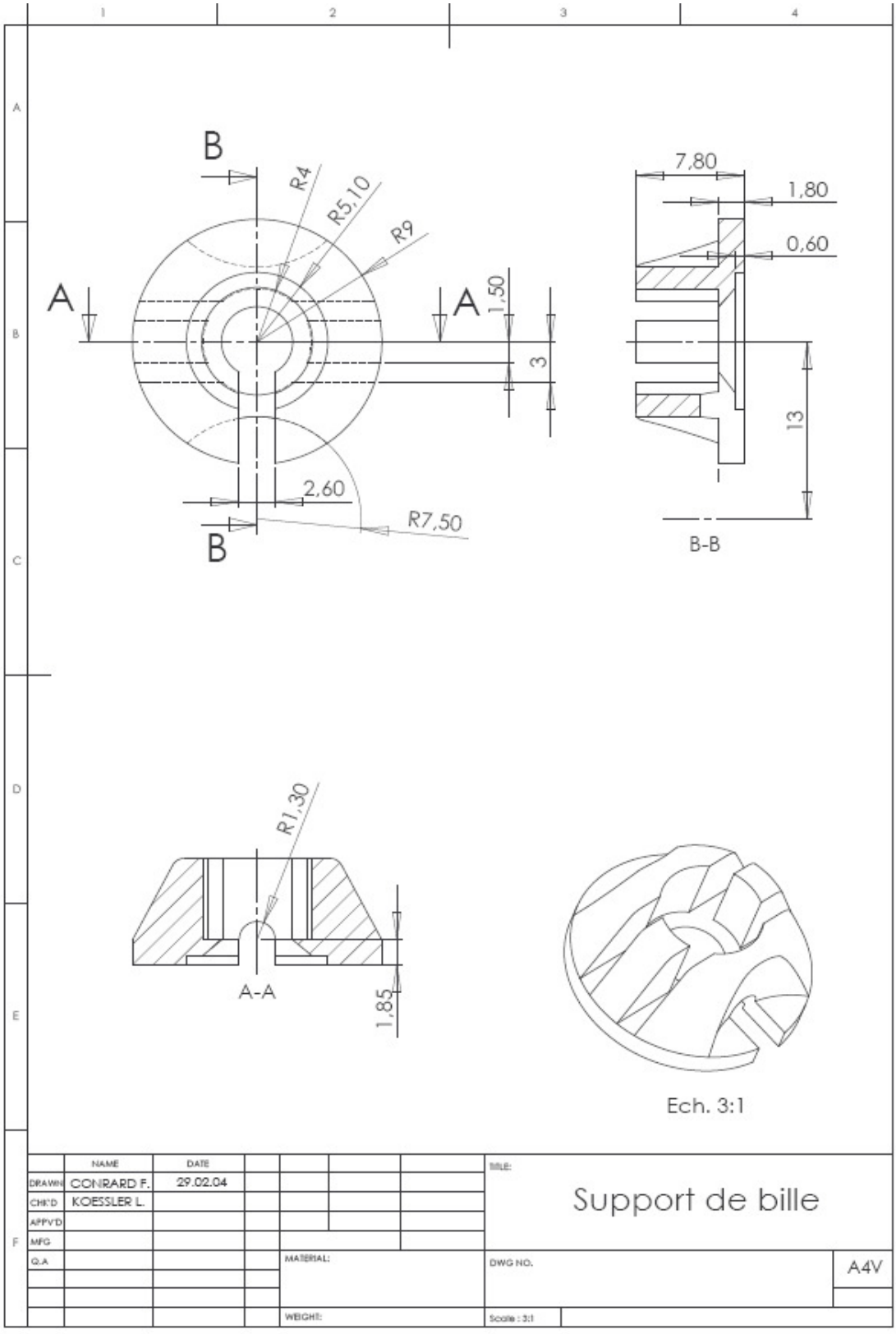
[15] Tucker DM, Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1993;87:154-63.

[16] Wang Y, Gotman J. The influence of electrode location errors on EEG dipole source localization with a realistic head model. Clin. Neurophysiol., 2001;112:1777-80.

[17] Wang Y, Maurer C, Fitzpatrick J. An automatic technique for finding and localizing externally attached markers in CT and MR volume images of the head. IEEE Trans. Biomed. Eng., 1996;43(6):627-637.

[18] Yoo S-S, Guttmann C, Ives J, Panych L, Kikinis R, Schomer D, Jolesz F. 3D localization of surface 10-20 EEG electrodes on high resolution anatomical MR images. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1997;102:335-339.

Annexe 2 : Plan du support plastique utilisé pour le prototype de capteur EEG-IRM



Annexe 3 : Projet sans surcoût intitulé :

REPERAGE TRI-DIMENSIONNEL DES CAPTEURS EEG GRACE A L'IRM
VERSION DU 25 OCTOBRE 2005

Promoteur
CHU de Nancy

Investigateur principal
Marc Braun
Laboratoire IADI UHP-INSERM (ERI 13)
CHU de NANCY Brabois
Tour Drouet 4ème étage
54511 VANDOEUVRE Cedex
Tél : 03.83.15.49.76
E.mail : m.braun@chu-nancy.fr
Co-investigateurs

Jacques Felblinger
Laboratoire IADI UHP-INSERM (ERI 13)
CHU de NANCY Brabois
Tour Drouet 4ème étage
F-54511 VANDOEUVRE Cedex
Tél. : 03.83.15.49.76 ou 03.83.15.79.00
E.mail : *j.felblinger@chu-nancy.fr*

Hervé Vespignani
Service de Neurologie
Hôpital Central, CHU de Nancy
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
F-54035 NANCY Cedex
Tél. : 03.83.85.26.70
E.mail : h.vespignani@chu-nancy.fr

Louis Maillard
Service de Neurologie
Hôpital Central, CHU de Nancy
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
F-54035 NANCY Cedex
Tél. : 03.83.85.26.70
E.mail : l.maillard@chu-nancy.fr

Laurent Koessler
Laboratoire IADI UHP-INSERM (ERI 13)
CHU de NANCY Brabois
Tour Drouet 4ème étage
F-54511 VANDOEUVRE Cedex
Tél. : 03.83.85.96.59
E. mail : l.koessler@chu-nancy.fr

1 - RESUME SYNOPTIQUE DU PROTOCOLE

1.1 Justification et objectifs

Le repérage des électrodes EEG dans l'espace anatomique du patient est une étape indispensable à la méthode de localisation de source des activités EEG. L'acquisition des coordonnées spatiales des capteurs EEG s'effectue actuellement grâce au système de numérisation électromagnétique Polhemus (Fastrack®). Ce système, malgré son utilisation courante dans de nombreux centres spécialisés, présente de nombreux inconvénients tels que les artéfacts électromagnétiques liés à l'environnement, le positionnement des repères électromagnétiques et les erreurs liées au repérage manuel de l'opérateur. Tous ces facteurs ne permettent donc pas un repérage précis, simple et rapide des capteurs EEG, c'est pourquoi **notre objectif est de mettre en œuvre une nouvelle méthode de localisation spatiale des capteurs EEG**.

Cette méthode consiste à repérer directement les capteurs EEG positionnés sur le cuir chevelu des patients sur les images IRM du patient. Le maintien des électrodes en place pendant l'examen IRM autorisera un repérage direct dans l'espace anatomique du sujet à la différence du système Polhemus qui nécessite un recalage inter-modalité. Cette nouvelle méthode nécessite la prise en compte du plusieurs contraintes liées à la présence de capteurs au sein d'un environnement IRM : (i) le champ magnétique statique et (ii) les commutations de gradients de champ magnétique.

Plusieurs tests de compatibilité ferro-magnétiques ont été réalisés, dans le cadre de travaux de DEA, sur les électrodes EEG que nous utiliserons lors de ces tests. A l'issu de ces tests expérimentaux, ces capteurs EEG ont montré un total amagnétisme (pas d'interaction avec le champ B0 de l'aimant, pas de perturbations du champ magnétique B0, ni aucun effet sur la commutation des gradients) et une absence d'artefacts sur les images IRM enregistrées avec n'importe quels types de séquences IRM (T1 SPGR, T2*, EPI, Echo de Spin, …).

1.2 Caractéristiques principales de la population de l'étude

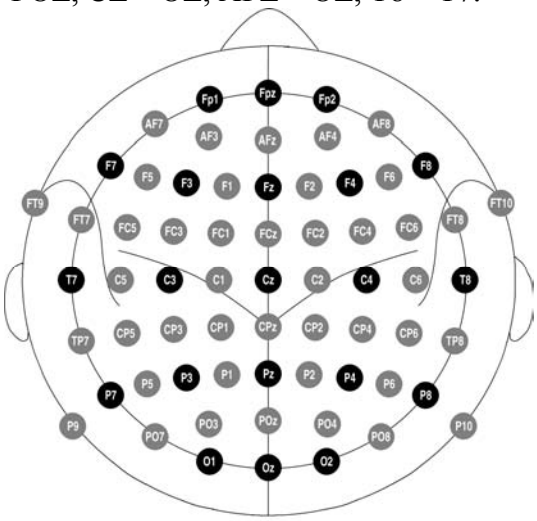
Deux populations feront l'objet de cette étude :

1. Patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante faisant l'objet d'un bilan pré-chirurgical. Les patients inclus dans cette étude devront présenter des événements paroxystiques intercritiques (EPIC) de type pointes, polypointes, pointes-ondes, ou polypointes-ondes enregistrés en EEG haute résolution (échantillonnage spatial et temporel élevés).
2. Sujets volontaires sains.

Les patients et sujets sains volontaires seront recrutés par le neurologue responsable de l'étude au service de Neurologie (CHU Nancy, hôpital central).

1.3 Plan expérimental

64 capteurs EEG-IRM seront collés sur le cuir chevelu du sujet par des techniciennes du service de neurologie selon les conventions du système internationale 10/10. Nous utiliserons pour cette étude des capteurs EEG déconnnectables amagnétiques (société MEI, France) munis d'un marqueur IRM (société BrainLab, Allemagne) couramment utilisé en neuroradiologie. Le repérage des capteurs EEG s'effectuera grâce au système de numérisation électromagnétique Polhemus (Fastrack®). Dans un premier temps, deux repérages successifs seront réalisés par le même opérateur (variation intra-opérateur) puis dans un second temps, deux opérateurs différents feront à leur tour deux repérages spatiaux (variation inter-opérateur).
De manière à comparer la méthode de numérisation magnétique au repérage spatial à l'IRM, nous effectuerons un relevé de 15 mesures de distances au pied à coulisse numérique. Les distances inter-électrodes mesurées seront les suivantes :
T8→C6, T8→C4, T8→C2, T8→CZ, T8→TP8, T8→P8, T8→PO8, T8→O2, T8→OZ, CZ→CPZ, CZ→PZ, CZ→POZ, CZ→OZ, AFZ→OZ, T8→T7.



Projection plane de la tête avec toutes les positions standard des électrodes

Un enregistrement EEG haute résolution sera alors réalisé avec des périodes de repos les yeux fermés et une période de stimulations visuelle et une période de stimulation somesthésique à l'aide des systèmes de stimulation utilisés pour les potentiels évoqués de routine clinique. L'analyse des potentiels évoqués visuels et somesthésiques et des paroxysmes intercritiques permettra de réaliser des études de localisation de source chez les patients et les sujets sains et donc de comparer la précision des deux méthodes de localisation des capteurs.
Cet examen d'EEG HR terminé, le sujet sera alors présenté en neuroradiologie pour un enregistrement IRM haute définition.

1.4 Nombre de sujets nécessaires

Nous souhaitons inclure 10 patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante candidats à la chirurgie et 10 sujets volontaires sains.

1.5 Critère d'évaluation principal

Mesure et comparaison de la position des électrodes et des distances inter-électrodes obtenues par Polhemus et par repérage IRM par rapport aux mesures physiques de référence.

2 - LISTE DES ABREVIATIONS

EEG : Electroencéphalogramme
EEG HR : Electroencéphalogramme haute résolution
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
EPIC : Evénement paroxystique inter-critique
SEEG : Stéréoencéphalographie

3 - JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Préambule :
Le Laboratoire IADI / INSERM ERI13 s'intéresse particulièrement au développement de capteurs spécifiques pour l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). En collaboration avec le service de neurologie et de neuroradiologie du CHU de Nancy et en partenariat avec la société FMA (France Maintenance Automatisme), un nouveau capteur amagnétique et repérable à l'IRM a vu le jour.
Ce capteur EEG-IRM sera utilisé dans le cadre de cette étude de repérage spatial à l'IRM.

Contexte :
Le repérage des électrodes EEG permet la résolution du problème inverse qui consiste à calculer la position d'une source électrique au sein d'un volume conducteur grâce aux courants électrophysiologiques recueillis en surface. La localisation spatiale des capteurs EEG est donc une étape indispensable pour localiser les générateurs intra-cérébraux responsables de patterns électroneurophysiologiques anormaux comme c'est le cas chez les patients épileptiques.
Le système de référence (Polhemus) ne permet pas un repérage simple, précis et rapide de la position tri-dimensionnel des capteurs EEG directement dans l'espace anatomique du patient. En utilisant l'imagerie par résonance magnétique nous éviterons toutes les incertitudes liées au recalage de deux modalités (IRM vs Polhemus) mais aussi obtiendrons un repérage fiable, précis et automatique des différents points de recueil des signaux EEG.

3.1 La problématique médicale

L'épilepsie est une affection chronique caractérisée par la répétition de manifestations cliniques paroxystiques en rapport avec une décharge hypersynchrone d'une population plus ou moins importante de neurones du cortex cérébral. Ces manifestations cliniques sont très variables selon les populations neuronales mises en jeu au cours des crises.
On distingue deux types génériques d'épilepsies : généralisées et partielles.
Les épilepsies généralisées (40%) sont caractérisées par des crises qui concernent en général dés le départ l'ensemble du cortex cérébral alors que les épilepsies partielles (60%) sont caractérisées par des crises qui restent focalisées à une ou plusieurs régions reliées entre elles par des liens renforcés (zone ou réseau épileptogène).

La zone épileptogène contient des populations plus ou moins importantes de neurones du cortex qui présentent une hyperexcitabilité et une hypersynchronie anormales.
L'hyperexcitabilité est définie comme la tendance d'un neurone à générer des décharges répétées en réponse à une stimulation ne provoquant habituellement qu'un seul potentiel d'action et l'hypersynchronie, définie comme la propriété d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains de potentiels.
L'activité électrique anormale de ces neurones se traduit par deux types d'activités pathologiques enregistrables grâce à l'électroencéphalographie (EEG) :

- des anomalies critiques (pendant les crises) qui se traduisent par une activité rapide de bas voltage ou des décharges hypersynchrones d'éléments rythmiques.
- des événements paroxystiques intercritiques (EPIC) de type pointes, pointes-ondes, ou polypointes-ondes.

Dans 30% des cas, les épilepsies partielles sont résistantes à un traitement médicamenteux et seul un traitement chirurgical, par exérèse de la zone épileptogène, peut être envisagé à condition que cette zone pathologique soit unique et située dans une région non fonctionnelle du cerveau.
Dans la perspective d'une chirurgie de l'épilepsie, la localisation anatomique des activités pathologiques recueillies en surface est fondamentale.
L'exploration préchirurgicale va alors avoir comme but de déterminer la localisation de la zone épileptogène qui est à l'origine des crises d'épilepsie. Pour réaliser un tel bilan, il est nécessaire de prendre en compte l'anamnèse et l'examen clinique du patient, l'étude de la sémiologie des crises et l'EEG des crises (enregistrements EEG-vidéos longues durées), l'examen neuropsychologique et à l'imagerie morphologique cérébrale. Quelques fois des analyses plus poussées donnent lieu à des examens d'imagerie fonctionnelle cérébrale ainsi qu'à l'étude des crises à l'aide d'électrodes profondes utilisées en stéréoélectroencéphalographie (SEEG). La SEEG restant néanmoins un examen invasif qui comporte des risques opératoires pour le patient et cette technique n'est bien évidemment accessible que pour quelques groupes de patients.

Les progrès techniques apportés ces dernières années par l'EEG numérisé (fréquence d'échantillonnage élevée, modification du filtrage, de l'amplitude, …etc.) ont révolutionné la neurophysiologie et ont permis une analyse plus fine des signaux recueillis à la surface du scalp. Des modèles biophysiques ont été proposés afin de modéliser le volume cérébral des patients ainsi que les générateurs intra-cérébraux responsables des crises d'épilepsies ceci dans le but de déterminer la position anatomique de la zone épileptogène à partir des enregistrements EEG de surface et de l'imagerie anatomique.
Le recalage de ces deux modalités, fonctionnelle avec l'EEG et morphologique avec l'IRM, permet ainsi de définir de façon non invasive et très précise la position de la zone à opérer pour aboutir à un traitement efficace de l'épilepsie.

3.2 La localisation de source dipolaire

La localisation de source est généralement appliquée en épileptologie à l'étude des EPIC.
Elle nécessite d'une part la modélisation des sources d'activité EEG et d'autre part des milieux de conduction dans lesquels se propagent les courants électriques cérébraux.

- Le modèle le plus simple pour une source cérébrale est le dipôle de courant. En effet, si l'on considère une synapse excitatrice au niveau des dendrites d'un neurone pyramidal cortical, l'activation synaptique provoque alors au niveau de la membrane post-synaptique une entrée massive d'ions Na+ (dépolarisation) qui peut être assimilée à une entrée de courant (ou puits de potentiels) et donc à un déficit en charges positives extra-cellulaires. Cette entrée massive d'ions est contrebalancée le long de la membrane. Un neurone activé peut par conséquent être assimilé à un groupe de charges négatives et un groupe de charges positives séparées par une très courte distance, c'est-à-dire un dipôle.

- Pour la modélisation des milieux de propagation, on utilise :

  - soit un modèle sphérique qui consiste en trois sphères concentriques représentatives des différentes conductivités du cerveau, de la boîte crânienne et du scalp.
  - soit un modèle réaliste (réalisé grâce à la segmentation des images IRM du patient) qui permet de réaliser une délimitation précise et adaptée des différentes structures cérébrales.

Quand on étudie le lien qu'il existe entre une source dipolaire située à l'intérieur d'un volume donné et son expression en terme de champ électrique à la surface de ce volume, on considère le problème direct qui consiste à déterminer les six paramètres du dipôle à savoir : 3 pour sa localisation, 2 pour son orientation et 1 pour son amplitude.

Tout l'intérêt en vue de réaliser la localisation de source est de résoudre le problème inverse qui consiste à considérer des courants électriques recueillis en surface à l'aide de capteurs EEG et de déterminer où se situe la source (dipôle) de ces courants dans l'espace anatomique cérébral du patient.

Pour résoudre ce problème inverse, une étape est indispensable et consiste en le repérage spatial des capteurs EEG qui ont recueillis les potentiels électriques de surface.

- Recalage EEG/IRM

Lorsque ces deux modélisations sont réalisées, il est possible grâce à un logiciel de localisation de source de recaler le modèle de source soit dans le modèle de volume conducteur (Figure 3), soit dans l'IRM du patient (Figure 4).
Cette combinaison d'examens est possible grâce à la définition d'un repère spatial commun entre les deux modalités que sont le repérage des électrodes grâce à la numérisation électromagnétique et l'imagerie par résonance magnétique.
Ce repère est déterminé de manière anatomique grâce au repérage de trois structures que sont le nasion et les pré-auriculaires droit et gauche. Il s'agit donc d'un recalage multimodalitaire intra-patient.

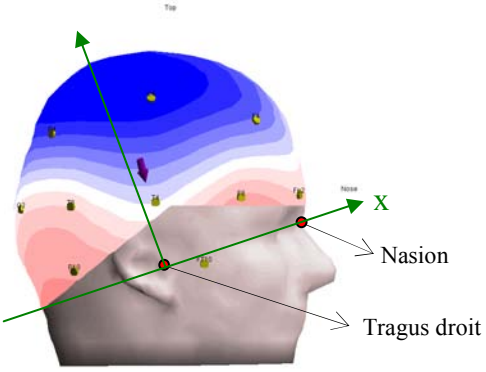


Figure 3 : Recalage du dipôle dans un modèle de tête

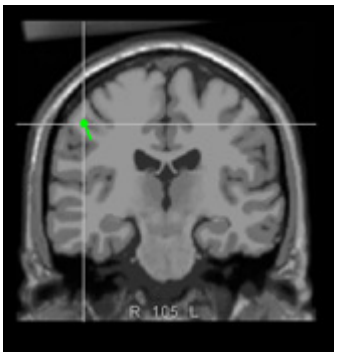


Figure 4 : Recalage du dipôle dans l'IRM anatomique d'un patient

Retombées attendues de la recherche.

La mise au point de cette nouvelle méthode de repérage à l'IRM grâce à des capteurs dédiés devra permettre une approche plus simple de la méthode de localisation dipolaire. En effet, grâce à la fiabilité, la précision et l'automatisation du repérage tri-dimensionnel des électrodes EEG à l'IRM de nombreuses erreurs et incertitudes seront supprimées. En pratique, le développement d'une telle méthode aboutira à la suppression de l'étape de numérisation électro-magnétique (acquisition, traitement et transfert des données du système Polhemus vers le logiciel de localisation de source) et à la suppression du recalage de la position des électrodes issues de Polhemus sur le modèle réaliste de tête issu de l'imagerie par résonance magnétique.

Perspectives pour la communauté scientifique, pour la clinique, pour la santé publique, ….

Nous souhaitons par cette nouvelle méthode, permettre une meilleure définition topographique de la zone épileptogène de manière à améliorer le diagnostic pré-chirurgical des épilepsies pharmaco-résistantes. L'IRM et l'EEG étant deux étapes indispensables au bilan pré-chirurgical, notre méthode pourra ainsi montrer la faisabilité d'une étude de localisation de source simple, précise et rapide sans aucun dispositif ou étape de traitement additionnels.

4 - OBJECTIFS ET HYPOTHESES TESTEES

4.1 Objectif principal

L'objectif principal est de montrer la faisabilité de la méthode du repérage spatial de nouveaux capteurs EEG grâce à l'IRM et de valider cette méthode par comparaison avec un système de référence.

4.2 Critère de jugement principal

Nous souhaitons montrer l'intérêt du repérage spatial grâce à l'IRM en prouvant que cette localisation est précise, reproductible et rapide en mesurant et en comparant la position des électrodes et des distances inter-électrodes obtenues par Polhemus et par repérage IRM par rapport à des mesures physiques de référence.

4.3 Hypothèses testées servant de fondement au calcul d'effectif

Il s'agit d'une étude pilote, d'un effectif proposé de 10 patients et 10 sujets sains.

4.4 Objectif(s) secondaire(s)

La localisation tri-dimensionnelle des capteurs EEG à l'IRM permettra une utilisation plus simple et précise de la méthode de localisation de source dipolaire. Un groupe plus étendu d'utilisateurs pourra ainsi bénéficier des études de localisation dipolaire. Par conséquent, cette étude autorisera une meilleur définition topographique de la zone épileptogène chez les patients épileptiques pharmaco-résistants candidats à la chirurgie.

5 - POPULATION ETUDIEE = ECHANTILLONNAGE

5.1 Description de la population

Le choix des patients à analyser s'effectuera selon (1) le type d'épilepsie présenté, (2) l'éventualité d'un bilan pré-chirurgical et (3) la présence d'EPIC de manière suffisamment abondante pour réaliser une étude de localisation de sources. Etant donné le nombre peu important de patients présentant ces critères de sélection, nous commencerons cette étude par les sujets volontaires sains qui sont plus nombreux et disponibles.

5.2 Description et effectif de l'échantillon

L'effectif total de l'étude pilote sera de 20 sujets, appartenant aux catégories précédemment décrites comme suit :

Groupe A – 10 sujets sains volontaires indemnes de toutes affections neurologiques.
Groupe B – 10 patients épileptiques pharmaco-résistants.

Nous allons privilégier l'inclusion des sujets sains dans le sens où le recrutement des patients épileptiques pharmaco-résistants candidats à la chirurgie est plus long.

5.3 Source de recrutement

Les sujets présentant des EPIC seront recrutés parmi les patients épileptiques hospitalisés dans le service de neurologie du CHU de Nancy. Leur inclusion dans le protocole ne changera en rien leur programme d'investigations et de traitement et n'allongera pas la durée d'hospitalisation. Pour les sujets sains volontaires le recrutement sera effectué par le neurologue responsable de l'étude au service de Neurologie (CHU Nancy, hôpital central).

5.4 Critères d'inclusion

- Sujets âgés de plus de 18 ans, en mesure de donner leur consentement éclairé.
- Aspect EEG comprenant des EPIC ou normal.
- Absence de contre-indication à l'examen IRM.

5.5 Critères d'exclusion

- refus du patient
- contre indication à l'examen IRM
    - pace maker ou défibrillateur automatique, pompe implantée
    - neurostimulateur auditif, anal, antidouleur etc…
    - corps ferromagnétiques dans les tissus mous, corps étrangers intraoculaires, clips vasculaires cérébraux
    - claustrophobie ; obésité morbide (IMC>40 kg/m²), morphotype ne permettant pas l'accès à l'IRM
    - grossesse

6 - PLAN EXPERIMENTAL

Grandes caractéristiques de l'étude :

- Etude de faisabilité du repérage spatial des capteurs EEG à l'IRM.
- Etude monocentrique sans bénéfice individuel direct.
- Etude prospective.

Aucune étude ancillaire n'est prévue pour l'instant.

7 - EXPLORATIONS

L'exploration sera composée de différents examens :

EEG Haute résolution

L'enregistrement électroencéphalographique haute résolution consiste à disposer sur le cuir chevelu du patient un nombre élevé de capteurs (en général égal à 64) et à enregistrer les signaux recueillis avec une fréquence d'échantillonnage élevée (>512 Hz). Les 64 capteurs sont disposés selon la norme du système international 10/10, une électrode de référence est située au niveau pré-fontral central et une électrode de masse est collée au niveau du deltoïde. L'enregistrement EEG HR sera réalisé à l'aide du système Micromed® SD64.

Acquisition des images IRM

Les images IRM seront acquises sur un appareil IRM (Signa 1,5T, GE HEALTHCARE) du CHU de Nancy (service de neuroradiologie). La séquence IRM enregistrée aura les caractéristiques suivantes :
3D T1 SPGR (Echo de gradient), TR=20s, TE=3s, épaisseur de coupe=1,2mm, Matrice=192*192, FOV=23cm, Durée d'acquisition = 10 à 15min.

Potentiels évoqués
La technique de stimulation et d'acquisition des potentiels évoqués somesthésiques et visuelles fait appel au système d'acquisition Micromed® SD64 et de stimulation BQ Evoke® utilisé et validé en routine clinique au sein du service de neurologie. Les stimulations visuelles consistent en l'inversion (fréquence=1Hz) d'un échiquier sur un écran d'ordinateur. Les stimulations somesthésiques seront obtenues par stimulation du nerf médian droit et gauche. Des courants électriques carrés monophasiques d'une durée de 100 à 500 µs seront délivrés à voltage ou intensité constante (en général inférieur à 15 mA) en utilisant des électrodes de surface. Les fréquences de stimulation seront comprises entre 1 et 5Hz. L'intensité du stimulus électrique sera égale ou supérieure au seuil de réponse motrice et en dessous du seuil douloureux. Le protocole de stimulation est celui utilisé en routine clinique au sein du service de Neurologie et qui suit les recommandations de la Fédération internationale de neurophysiologie clinique.

8 - DEROULEMENT DE L'ETUDE ET LOGISTIQUE

8.1 Présélection des sujets

L'inclusion dans le protocole se fera par le neurologue investigateur après avoir vérifié les critères d'inclusion.

8.2 Inclusion définitive

L'inclusion définitive se fera en fonction de la disponibilité de l'IRM. Une seule période horaire est prévue dans la semaine : le mercredi de16h30à 20h30.

8.3 Suivi des volontaires après inclusion

Aucun.

8.4 Calendrier (Flow-chart)

La période de recrutement se fera sur 6 mois. Dès les premiers enregistrements, les travaux pourront débuter pour le traitement et l'analyse.

8.5 Gestion des effets indésirables

En cas d'effets indésirables, les investigateurs, co-investigateurs et le promoteur seront prévenus.

Promoteur
CHU Nancy

Investigateur principal
Marc Braun
Laboratoire IADI UHP-INSERM (ERI 13)
CHU de NANCY Brabois
Tour Drouet 4ème étage
F-54511 VANDOEUVRE Cedex
Tél. : 03.83.15.49.76
E.mail : j.felblinger@chu-nancy.fr

Co-investigateurs
Jacques Felblinger
Laboratoire IADI UHP-INSERM (ERI 13)
CHU de NANCY Brabois
Tour Drouet 4ème étage
F-54511 VANDOEUVRE Cedex
Tél. : 03.83.15.49.76
E.mail : j.felblinger@chu-nancy.fr

Hervé Vespignani
Service de Neurologie
Hôpital Central
CHU de Nancy
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
F-54035 NANCY Cedex
Tél. : 03.83.85.26.70
E.mail : h.vespignani@chu-nancy.fr

Louis Maillard
Service de Neurologie
Hôpital Central
CHU de Nancy
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
F-54035 NANCY Cedex
Tél. : 03.83.85.26.70
E.mail : l.maillard@chu-nancy.fr

Laurent Koessler
Laboratoire IADI UHP-INSERM (ERI 13)
CHU de NANCY Brabois
Tour Drouet 4ème étage
F-54511 VANDOEUVRE Cedex
Tél. : 03.83.85.96.59
E. mail : l.koessler@chu-nancy.fr

8.6 Organisation de l'étude pour les investigations

Les enregistrements EEG HR sont sauvegardés sur CD.
Les images IRM et les données EEG HR seront sauvegardées sur Archimed (base de données du laboratoire déclaré à la CNIL).

Pr. Marc Braun, Pr. Hervé Vespignani, Dr. Louis Maillard :

- Recrutement des patients volontaires et des sujets sains.
- Lecture EEG et IRM, validation du repérage et de l'automatisation.

Infirmières du service de neurologie :

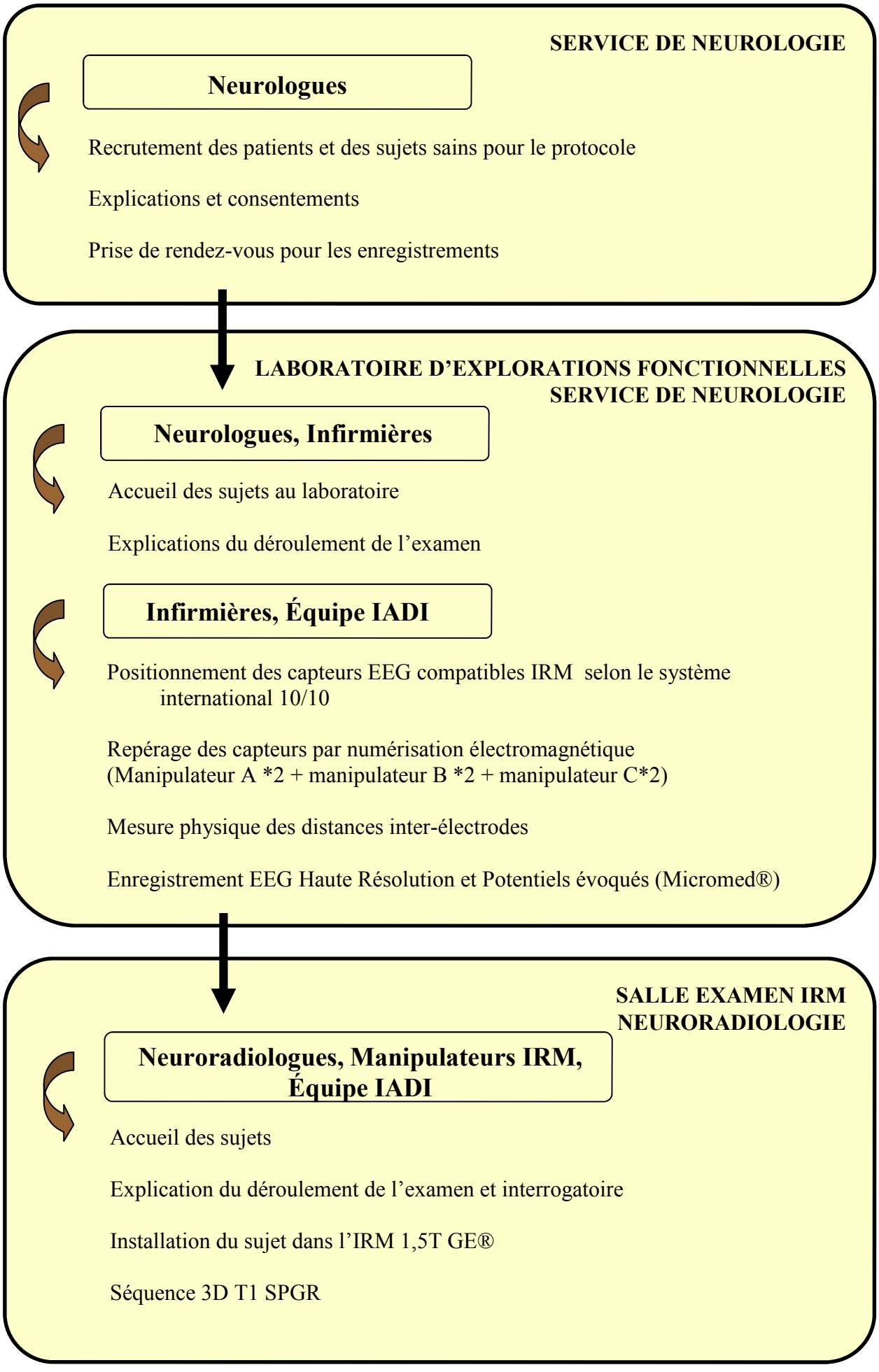
- Accueil du patient, explication du protocole, placement des électrodes, réalisation de l'enregistrement EEG HR et des potentiels évoqués (somesthésiques et visuels), remplissage du cahier d'observation.

Manipulateurs IRM :

- Installation du patient dans l'IRM et séquences d'imagerie.

Equipe IADI (Laurent Koessler, Pr. Marc Braun, Pr. Jacques Felblinger) :

- Acquisition des données, validation des données, supervision technique, transfert et archivage des données.


SERVICE DE NEUROLOGIE
Neurologues
Recrutement des patients et des sujets sains pour le protocole
Explications et consentements
Prise de rendez-vous pour les enregistrements
LABORATOIRE D'EXPLORATIONS FONCTIONNELLES
SERVICE DE NEUROLOGIE
Neurologues, Infirmières
Accueil des sujets au laboratoire
Explications du déroulement de l'examen
Infirmières, Équipe IADI
Positionnement des capteurs EEG compatibles IRM selon le système international 10/10
Repérage des capteurs par numérisation électromagnétique (Manipulateur A *2 + manipulateur B *2 + manipulateur C*2)
Mesure physique des distances inter-électrodes
Enregistrement EEG Haute Résolution et Potentiels évoqués (Micromed®)
SALLE EXAMEN IRM
NEURORADIOLOGIE
Neuroradiologues, Manipulateurs IRM, Équipe IADI
Accueil des sujets
Explication du déroulement de l'examen et interrogatoire
Installation du sujet dans l'IRM 1,5T GE®
Séquence 3D T1 SPGR

8.7 Gestion des prélèvements biologiques

Il n'y a pas de prélèvements biologiques.

9 - STATISTIQUES

Etude des variances (test de Fischer) et des moyennes (test de Student) par comparaison entre les distances physiques de référence et les distances calculées à partir des coordonnées obtenues à l'IRM et par Polhemus.

10 - ASPECTS MEDICO-LEGAUX

10.1 Responsables de l'étude

Lister ici les noms et coordonnées (adresse, téléphones, fax, e-mails) du ou des médecins responsables de l'étude.
Investigateur principal

Marc Braun
Laboratoire IADI UHP-INSERM (ERI 13)
CHU de NANCY Brabois
Tour Drouet 4ème étage
F-54511 VANDOEUVRE Cedex
Tél. : 03.83.15.49.76
E.mail : j.felblinger@chu-nancy.fr

Co-investigateurs

Jacques Felblinger
Laboratoire IADI UHP-INSERM (ERI 13)
CHU de NANCY Brabois
Tour Drouet 4ème étage
F-54511 VANDOEUVRE Cedex
Tél. : 03.83.15.49.76
E.mail : j.felblinger@chu-nancy.fr

Hervé Vespignani
Service de Neurologie
Hôpital Central, CHU de Nancy
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
F-54035 NANCY Cedex
Tél. : 03.83.85.26.70
E.mail : h.vespignani@chu-nancy.fr

Louis Maillard
Service de Neurologie
Hôpital Central, CHU de Nancy
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
F-54035 NANCY Cedex
Tél. : 03.83.85.26.70
E.mail : l.maillard@chu-nancy.fr

Laurent Koessler
Laboratoire IADI UHP-INSERM (ERI 13)
CHU de NANCY Brabois
Tour Drouet 4ème étage
F-54511 VANDOEUVRE Cedex
Tél. : 03.83.85.96.59
E. mail : l.koessler@chu-nancy.fr

Engagement de l'investigateur – bonnes pratiques

L'investigateur s'engage à ce que cette étude soit réalisée en conformité avec la loi Huriet, les lois bioéthiques, la loi informatique et liberté, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques et avec la déclaration d'Helsinki. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical. L'investigateur reconnaît que les résultats de l'étude sont la propriété du promoteur.

10.2 Contrôle de qualité

Indiquer la personne responsable de la qualité, sa fonction et ses modalités d'intervention.
CIC quality

10.3 Aspects réglementaires

- Promoteur
  Une demande de promotion pourra être réalisée (INSERM, CHU, …) avant la soumission du protocole au CCPPRB. Le promoteur s'engage à respecter la législation en vigueur.
- Consentement éclairé des volontaires (cf consentements types)
- Les volontaires seront informés des objectifs et des contraintes de l'étude, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la quitter à tout moment. Lorsque l'essentiel de l'information aura été donné au sujet et lorsque l'investigateur se sera assuré qu'il a bien compris les implications de la participation à l'essai, son consentement écrit sera recueilli par un des investigateurs en deux exemplaires originaux. Un exemplaire original du formulaire d'information et de consentement signé sera remis au sujet. La participation des sujets volontaires à une étude sans bénéfice individuel direct sera enregistrée dans le fichier national des personnes se prêtant à une recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct géré par le Ministère de la Santé, dans le respect des obligations réglementaires.
- CCPPRB
  Le protocole et le formulaire d'information et de consentement de l'étude seront soumis pour analyse et avis au CCPPRB de Nancy. La notification de l'accord du CCPPRB sera fournie au promoteur de l'étude et à chacun des investigateurs avant le début de l'étude (Ce document doit se trouver en annexe du protocole).
- Lettres d'officialisation du début de l'étude aux organismes de santé concernés : AFSSAPS, Directeur du CHU, Pharmacien, CNOM… (Une copie de ces lettres doivent figurer en annexe du protocole).
- Assurance
  Le promoteur souscrira pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant impliqué dans la réalisation de l'essai, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur.

Soit (Pour les recherches sans BID) : Le promoteur assumera, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche. (Code de la Santé Publique, Art L.1121-7). Soit (Pour les recherches avec BID) : Le promoteur assumera l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute, ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche. (Code de la Santé Publique, Art L.1121-7).

- Convention financière : une convention financière doit être signée entre le promoteur, l'investigateur et l'administration hospitalière.
- Informations propres aux essais sans bénéfice individuel direct. Pour les essais sans bénéfice individuel direct (SBID) indiquer :
- les références de l'autorisation de lieu pour chaque centre, (Annexe 7)
- le montant de l'indemnisation éventuellement prévue,

Il est prévu de prendre en charge les frais de déplacements des sujets :

- la durée de la période d'exclusion (entre la fin de l'étude SBID et une éventuelle inclusion du même sujet dans une autre étude SBID) : 2 ans
- l'inscription dans le fichier national des volontaires participant à des études SBID.
- la réalisation d'un examen préalable spécifique aux études SBID (Sérologies Hépatites, HIV,…)

Protection des données
Les données seront stockées dans la base ARCHIMED

10.4 Cahiers d'observations

Les cahiers d'observations et bordereaux de recueil des données seront préparés par Laurent KOESSLER. Les données utiles à l'étude seront transcrites dans le cahier d'observation papier ou informatique par les médecins investigateurs ou leur délégué(e)s. Les cahiers d'observations seront remplis de manière indélébile ; les corrections nécessaires devront être motivées et authentifiées, et la première inscription devra rester lisible. Ces cahiers seront remplis sous la responsabilité de l'investigateur principal et des co-investigateurs qui devront veiller à l'exactitude des données saisies. L'investigateur principal signera chaque cahier d'observation pour attester de son accord avec les données y figurant.

10.5 Amendements au protocole

Si des amendements au protocole, c'est-à-dire qui en modifient le sens ou les objectifs ou qui modifient les contraintes subies ou les risques encourus par les participants, s'avèrent nécessaires ils seront d'abord soumis à l'avis du promoteur de l'étude. Après réception de l'accord du promoteur, ces amendements seront ensuite soumis à l'avis du CCPPRB ayant examiné le protocole initial avant leur mise en application.

- De même, si des modifications ont été effectuées dans le protocole qui concernent les données recueillies (nouvelles données, augmentation de la durée de suivi, transmission à d'autres personnes, …), le protocole doit être soumis de nouveau au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé puis à la Commission nationale informatique et liberté.

10.6 Confidentialité des sujets

L'investigateur s'assurera que l'anonymat de chaque volontaire participant à l'étude est garanti. Aucune information permettant l'identification des personnes ne sera communiquée à des tiers autres que ceux, représentants du promoteur et du Ministère de la Santé, réglementairement habilités à détenir cette information (et qui sont tous tenus au secret professionnel).

10.7 Durée de l'étude

La durée totale de l'étude est de 2 ans. Chaque sujet inclut passera environ une demi-journée à plusieurs jours pour le protocole défini.

Préciser la durée prévue totale de l'étude, la durée de la participation pour chaque sujet volontaire et les dates envisagées pour la période de recrutement des patients (ces dernières doivent être estimées de manière assez large – pessimistes – dans la mesure où elles conditionnent la durée de couverture de l'assurance responsabilité civile du promoteur pour le protocole).

Date prévue de début d'étude : Septembre 2005
Date prévue de fin d'étude : Août 2007

10.8 Archivage des documents

Archivage des documents réglementaires pendant au moins 15 ans.

10.9 Rédaction d'un rapport final

Un rapport final sera rédigé dès la fin de la dernière inclusion.

11 - PUBLICATION(S)

Indiquer les règles de publication (quels auteurs en fonction de quel type de participation ?) et si possible les noms des auteurs prévus.
Laurent KOESSLER, Louis MAILLARD, Adnane BENHADID, Freddy ODILLE, Yannick PONVIANNE, Pierre-André VUISSOZ, Marc BRAUN, HERVE VESPIGNANI, Jacques FELBLINGER.

12 - DATES ET SIGNATURES

Il est de bonne pratique de faire signer le protocole par tous les investigateurs garantissant ainsi les engagements de chacun(e).

Fait à Nancy, le :

Professeur Marc Braun
PU-PH – Laboratoire IADI INSERM ERI13

Service de Neuroradiologie, CHU Nancy

Professeur Hervé Vespignani
PU-PH – Service de Neurologie, CHU Nancy

Professeur Jacques Felblinger
Directeur – Laboratoire IADI INSERM ERI13

Docteur Louis Maillard
PHU - Service de Neurologie, CHU Nancy

Monsieur Laurent KOESSLER
Doctorant - Laboratoire IADI INSERM ERI13

13 - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Elul R. The genesis of the EEG. Int. Rev. Neurobiol., 1971;15:227-272.

2. Boon P, Havé D, Adam C, Vonk K, Baulac M, Vandekerckhove T, De Reuck J. Dipole modeling in epilepsy surgery candidates. Epilepsia, 1996;38(2) 208-216.

3. Merlet I, Gotman J. Reliability of dipole models of epileptic spikes. Clin. Neurophysiol., 1999;110:1013-28.

4. Fender DH. Models of the humain brain and the surrounding media: their influence on the reliability of source localization. J. clin. Neurophysiol., 1991;8:381-390.

5. Cuffin BN. A method for localizing EEG sources in realistic head models. IEEE Trans. Biomed. Eng., 1995;42:68-71.

6. Yvert B, Bertrand O, Echallier JF, Pernier J. Improved forward EEG calculations using local mesh refinement of realistic head model geometries. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1995;95:381-392.
7. Henderson CJ, Butler SR, Glass A. The localization of equivalent dipoles of EEG sources by application of electrical field theory. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1975;39:117-30.

8. Scherg M. Fundamentals of dipole source potential analysis. Auditory evoked electric and magnetic fields, 1990:40-69.

9. De Munck J.C, Vijn P.C.M, Spekreijse H. A pratical method for determining electrode positions on the head. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1991;78:85-87.

10. Jasper HH. The ten twenty electrode system of the International Federation. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1958;10:371-375

11. Le J, Lu M, Pellouchoud E, Gevins A. A rapid method for determining standard 10/10 electrode positions for high resolution EEG studies. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1998;106:554-558.

12. Chatrian GE, Lettich E, Nelson PL. Ten percent electrode system for topographic studies of spontaneaous and evoked EEG activity. Am J EEG Technol., 1985;25:83-92.

13. Oostenveld R, Praamstra P. the five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. Clin. Neurophysiol., 2001;112:713-719.

14. Khosla D, Don M, Kwong B. Spatial mislocalization of EEG electrodes – effects on accuracy of dipole estimation. Clin. Neurophysiol., 1999;110:261-271.

15. Brinkmann B, O'Brien T, Dresner A, Lagerlund T, Sharbrough W, A.Robb R. Scalp-recorded EEG localization in MRI volume data. Brain Topography, 1998;10(4):245-253.

16. Lagerlund T, Sharbrough F, Jack Jr C, Erickson B, Strelow D, Cicora K, Busacker N. Determination of 10/20 system electrode locations using magnetic resonance image scanning with markers. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1993;86:7-14.

17. Yoo S-S, Guttmann C, Ives J, Panych L, Kikinis R, Schomer D, Jolesz F. 3D localization of surface 10-20 EEG electrodes on high resolution anatomical MR images. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1997;102:335-339.

18. Sijberg J, Vanrumste B, Van Hoey G, Boon P, Verhoye M, Van der Linden A, Van Dyck D. Automatic localization of EEG electrode markers within 3D MR data. Magnetic Resonance Imaging, 2000;18:485-488.

19. Huppertz H, Otte M, Grimm C, Kriesteva-Feige R, Mergner T, Lücking C. Estimation of the accuracy of a surface matching technique for registration of EEG and MRI data. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1998;106:409-415.

20. Baumann S, C.Noll D. A modified electrode cap for EEG recordings in MRI scanners. Clin. Neurophysiol., 1999;110:2189-2193.

21. Wang Y, Maurer C, Fitzpatrick J. An automatic technique for finding and localizing externally attached markers in CT and MR volume images of the head. IEEE Trans. Biomed. Eng., 1996;43(6):627-637.

COMITÉ CONSULTATIF de PROTECTION des PERSONNES dans la RECHERCHE BIOMEDICALE de LORRAINE

Projet de recherche
Sans bénéfice individuel direct
enregistré sous le
n° 06.01.02

Le Comité a été saisi le 6 janvier 2006 par Monsieur le Professeur BRAUN pour un protocole intitulé :

Repérage tridimensionnel des capteurs d'électroencéphalographie grâce à l'imagerie par résonance magnétique

dont le promoteur est le Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Le Comité a examiné cette étude lors de sa séance du 24 janvier 2006. Ont participé aux délibérations :
M. le Docteur Peton (cat. 1), M. le Professeur Juillière (cat. 1), M. le Docteur Beau (cat. 1), M. le Professeur Wahl (cat. 1), M. le Docteur Fenot (cat. 2), M. le Professeur Hoffman (cat. 3), Mme Picaut (cat. 3), Mme Charonnat (cat. 6), M. Strachli (cat. 8).

Le Comité a adopté la délibération suivante : AVIS FAVORABLE pour

- le protocole (version n° 2 du 22/12/2005)
- la lettre d'information au patient (version n° 3 du 16/01/2006)
- la lettre d'information au volontaire (version n° 3 du 16/01/2006)
- le formulaire de consentement patien/volontaire (version n° 3 du 16/01/2006).

Nancy, le mercredi 25 janvier 2006

Le Président

Docteur P. PETON

29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 NANCY Cedex
Tél. : 03.83.85.22.09. Fax : 03.83.85.26.79. E.mail : ccpprb@chu-nancy.fr

Annexe 4 : Brevet d’invention

DESCRIPTION

La présente invention concerne le domaine médical et plus particulièrement des équipements utilisés dans le domaine des investigations par imagerie par résonance magnétique et par détection de signaux électrophysiologiques, notamment en vue de l'établissement de diagnostics relatifs au fonctionnement d’organe telle que le cerveau par exemple et a pour objet un capteur de signaux électrophysiologiques utilisé en relation avec les enregistrements d'imagerie par résonance magnétique ou IRM, morphologiques et fonctionnels pourvu d'un moyen de localisation compatible avec et repérable à l'IRM.

Pour illustrer ce propos, prenons par exemple l’application médicale concernant la localisation du foyer épileptogène dans le cadre des bilans pré-chirurgicaux des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Dans 30% des cas, les épilepties partielles sont résistantes à un traitement médicamenteux et seul un traitement chirurgical, par exérèse de la zone épileptogène peut être envisagé, à condition que cette zone pathologique soit unique et soit située dans une région non fonctionnelle du cerveau. La localisation anatomique des activités pathologiques recueillies en surface devient, de ce fait, fondamentale dans la perspective d'une chirurgie de l'épilepsie. A cet effet, l'exploration pré-chirurgicale sera destinée à déterminer la localisation précise de la zone épileptogène, qui est à l'origine des crises d'épilepsie.

L'électroencéphalographie numérisée mise en œuvre depuis quelques années, utilise notamment une fréquence d'échantillonnage élevée, une modification du filtrage et de l'amplitude, a révolutionné la neurophysiologie et a permis une analyse plus fine des signaux recueillis à la surface du cuir chevelu.

Ainsi, l'enregistrement de l'activité bioélectrique cérébrale permet la localisation des générateurs intra-cérébraux à l'origine de courants électriques recueillis en surface grâce à un procédé de localisation de source qui nécessite au préalable un repérage tridimensionnel des capteurs électroencéphalographiques.

Pour la modélisation du volume cérébral des patients ainsi que des générateurs intra-cérébraux responsables des crises d'épilepsie, des modèles biophysiques et mathématiques ont été proposés afin de déterminer de façon la plus précise possible la localisation anatomique de la zone épileptogène.

L'imagerie par résonance magnétique est un examen non invasif qui va permettre d'obtenir des images anatomiques fines et contrastées du cerveau. Grâce à cette imagerie, il sera alors possible d'une part de reconstruire virtuellement un modèle biophysique des courants de propagation électroneurophysiologique mais aussi d'effectuer, après traitement mathématique, un recalage des données fonctionnelles (EEG) dans l'espace anatomique du patient.

Le recalage des deux modalités, à savoir fonctionnel avec l'électroencéphalographie et morphologique avec l'imagerie par résonance magnétique, permet ainsi de définir de façon non invasive et très précise la position de la zone à opérer afin d'aboutir à un traitement efficace de l'épilepsie.

Actuellement, pour réaliser une telle mesure, appelée électroencéphalographie haute résolution, il est nécessaire d'utiliser un casque munis d'électrodes puis de les repérer, en position, par une numérisation électromagnétique. Un tel procédé fournit les coordonnées cartésiennes de chacune des électrodes, de sorte que le problème inverse lié aux études de localisation de source puisse être résolu.

A ce jour, le déroulement d'un électroencéphalogramme haute résolution s'effectue par un positionnement préalable du casque sur le cuir chevelu du sujet, par un enregistrement de l'électroencéphalogramme numérisé suivi d'une sélection des événements paroxystiques. Il est alors procédé à un repérage tridimensionnel des électrodes électroencéphalographiques positionnés sur le cuir chevelu par l'intermédiaire d'un dispositif de numérisation électromagnétique, puis de manière différée à une acquisition d'imagerie par résonance magnétique anatomique ou IRM. On procède ensuite à une modélisation du volume de propagation des courants électroneurophysiologiques (volume conducteur), puis à un recalage de l'électroencéphalogramme par exploitation des coordonnées des capteurs dans le volume modélisé et, enfin, on met en œuvre une méthode mathématique de modélisation dipolaire.

Le positionnement préalable des électrodes sur le cuir chevelu du sujet s'effectue selon une nomenclature internationale définie appelée système 10/20 ou par extension système 10/10. Pour définir le plus précisément possible la zone épileptogène, il est nécessaire d'augmenter l'échantillonnage spatial c'est-à-dire le nombre de capteurs à la surface du cuir chevelu ou scalp, à savoir 64 voire 128, et d'enregistrer le signal avec une fréquence d'échantillonnage élevé, par exemple de 1024 Hz.

Le recalage de l'activité électrique cérébrale dans l'espace anatomique du patient, tel que défini par l'imagerie par résonance magnétique, nécessite un repérage spatial des électrodes électroencéphalographiques, par numérisation électromagnétique ou par des méthodes de mesures manuelles. Toutefois, ces procédés de repérage spatial présentent de nombreux inconvénients limitant fortement la précision, la fiabilité et la simplicité d'utilisation.

En effet, ce repérage est une étape limitante de la localisation des générateurs intracérébraux, du fait que les mesures enregistrées ne sont pas reproductibles et précises à cause de l'influence de l'environnement sur le champ électromagnétique utilisé, ainsi que du fait de la numérisation manuelle effectuée par l'utilisateur.

En outre, l'utilisation d'un tel appareillage exige une étape supplémentaire au procédé de localisation de source, qui nécessite déjà l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale et l'enregistrement d'imagerie par résonance magnétique anatomique du patient.

Il a également été proposé dans ce type d'étude de mettre en œuvre des capteurs qui restent en place sur le scalp pendant la réalisation de l'imagerie par résonance magnétique et permettant simultanément l'enregistrement des signaux électroencéphalographiques. Toutefois, même si de tels capteurs permettent une interpolation des données de l'imagerie avec celles des signaux, leur positionnement spatial ne peut pas être directement vérifié, du fait qu'ils ne sont pas détectables.

En outre, comme ces capteurs fonctionnent simultanément à la réalisation de l'imagerie par résonance magnétique, ils sont reliés par des fils conducteurs au dispositif d'enregistrement et/ou de traitement des données et ils induisent un risque de brûlures de l'épiderme du patient par induction.

Par ailleurs, dans un tel cas, la qualité des images IRM et des données EEG obtenues sont également affectées par la présence des conducteurs électriques dans le champ magnétique de l'IRM.

La présente invention a pour but de pallier ces inconvénients en proposant un capteur de signaux électrophysiologiques utilisé en relation avec les enregistrements d'imagerie par résonance magnétique morphologiques et fonctionnels, permettant l'obtention des images anatomiques en vue du recalage de l'activité électrique dans l'espace anatomique du patient et le repérage spatial des capteurs électrophysiologiques.

A cet effet, le capteur de signaux électrophysiologiques utilisé en relation avec les enregistrements d'imagerie par résonance magnétique morphologiques et fonctionnels, est caractérisé en ce qu'il est pourvu d'un moyen de localisation compatible avec et repérable à l'IRM.

L'invention sera mieux comprise, grâce à la description ci-après, qui se rapporte au mode de réalisation préféré, donné à titre d'exemple non limitatif, et expliqué avec référence aux dessins schématiques annexés, dans lesquels :

la figure 1 est une vue en élévation latérale d'un capteur équipé du moyen conforme à l'invention ;

la figure 2 est une vue de dessus du capteur selon la figure 1 ;

la figure 3 est une vue de dessous du capteur ;

la figure 4 est une vue en élévation latérale de la cellule électrophysiologique seule, et

la figure 5 est une vue de dessus du corps du capteur.

Les figures 1 à 3 des dessins annexés représentent, à titre d'exemple, un capteur de signaux électroencéphalographiques essentiellement constitué par une électrode électroencéphalographique 1 munie d'une connexion électrique 2 à un câble de liaison à un appareil de d'enregistrement et/ou de traitement des signaux et d'un orifice 3 d'introduction de gel de conduction. De manière connue, l'électrode 1 est réalisée sous forme d'une cupule concave en argent-argent chloruré, impolarisable, à laquelle est soudée la connexion électrique 2 (figure 4). Le câble de liaison à un appareil de d'enregistrement et/ou de traitement des signaux est relié à la connexion électrique 2 par un connecteur de type microfiche.

Conformément à l'invention, ce capteur est pourvu, en outre, d'un moyen de localisation 4 compatible avec et repérable à l'IRM. De préférence, l'électrode électroencéphalographique 1 est montée dans un support 5 logeant simultanément le moyen de localisation 4 (figures 1 et 2). Ce support 5 présente, à cet effet, une partie inférieure ou base 5' de logement et de maintien de l'électrode électroencéphalographique 1 et une partie supérieure 5" de fixation et de maintien du moyen de localisation 4 (figure 1 à 3 et 5).

Le moyen de localisation 4, compatible avec et repérable à l'IRM, consiste en une substance détectable en IRM, à titre d'exemple un produit de contraste à l'IRM, de préférence intégré dans un volume en matière synthétique. Le produit de contraste à l'IRM est avantageusement constitué par du gadolinium.

Le support 5, logeant simultanément l'électrode électroencéphalographique 1 et le moyen de localisation 4, est avantageusement réalisé en une matière synthétique et l'électrode électroencéphalographique 1 est maintenue dans la base 5' du support 5 par collage, alors que le moyen de localisation 4 est maintenu dans la partie supérieure 5" dudit support 5 enclenchement à déformation élastique. Ainsi, l'ensemble du capteur est parfaitement homogène et les différentes pièces constitutives sont solidement reliées entre elles, un démontage facile du moyen de localisation 4 restant possible.

Le capteur conforme à l'invention permet à titre d'exemple la mise en œuvre d'un procédé de réalisation d'une électroencéphalographie haute résolution consistant à positionner des capteurs sur le scalp ou cuir chevelu d'un patient, à réaliser un enregistrement de l'électroencéphalogramme numérisé, puis à acquérir l'IRM anatomique et la localisation spatiale des capteurs et, enfin, à modéliser le modèle de propagation des courants électroneurophysiologiques (volume conducteur) et à appliquer une méthode mathématique de modélisation dipolaire. Ainsi, le procédé est simplifié par rapport aux procédés mis en œuvre jusqu'à ce jour, tout en permettant, par maintien des capteurs en place pendant l'IRM, ce sans effets perturbateurs sur la réalisation de l'imagerie par résonance magnétique, une amélioration du traitement des données aboutissant à une meilleure précision de la localisation desdits capteurs.

Le capteur conforme à l'invention permet donc, contrairement aux capteurs existant à ce jour, un repérage spatial précis, reproductible et simple, du fait qu'il est compatible avec et repérable à l'IRM.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée au mode de réalisation décrit et représenté aux dessins annexés. Des modifications restent possibles, notamment du point de vue de la constitution des divers éléments ou par substitution d'équivalents techniques, sans sortir pour autant du domaine de protection de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Capteur de signaux électrophysiologiques, essentiellement constitué par une électrode électrophysiologique (1) munie d'une connexion électrique (2) à un câble de liaison à un appareil de d'enregistrement et/ou de traitement des signaux et d'un orifice (3) d'introduction de gel de conduction, caractérisé en ce qu'il est pourvu, en outre, d'un moyen de localisation (4) compatible avec et repérable à l'IRM.

2. Capteur, suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'électrode électrophysiologique (1) est montée dans un support (5) logeant simultanément le moyen de localisation (4).

3. Capteur, suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le support (5) présente une partie inférieure ou base (5') de logement et de maintien de l'électrode électrophysiologique (1) et une partie supérieure (5") de fixation et de maintien du moyen de localisation (4).

4. Capteur, suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le moyen de localisation (4), compatible avec et repérable à l'IRM, consiste en une substance visible en IRM, par exemple un produit de contraste, intégré dans un volume (bille, cylindre, cube, …) en matière synthétique.

5. Capteur, suivant la revendication 4, caractérisé en ce que la substance visible en IRM est préférentiellement constitué par du gadolinium.

6. Capteur, suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le support (5), logeant simultanément l'électrode électrophysiologique (1) et le moyen de localisation (4), est réalisé en une matière synthétique et l'électrode électrophysiologique (1) est maintenue dans la base (5') du support (5) par encastrage, collage ou moulage alors que le moyen de localisation (4) est maintenu dans la partie supérieure (5") dudit support (5) par enclenchement à déformation élastique.

7. Procédé de réalisation d'une électroencéphalographie haute résolution mis en œuvre au moyen d'un capteur suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il consiste à positionner des capteurs sur le scalp ou cuir chevelu d'un patient, à réaliser un enregistrement de l'électroencéphalogramme numérisé puis à acquérir l'IRM anatomique et la localisation spatiale des capteurs et, enfin, à modéliser le modèle de propagation des courants électroneurophysiologiques (volume conducteur) et à appliquer une méthode mathématique de modélisation dipolaire pour localiser le ou les générateurs de l'activité cérébrale.

ABREGE DESCRIPTIF

****

Capteur de signaux électrophysiologiques

La présente invention concerne un capteur de signaux électrophysiologiques, essentiellement constitué par une électrode électrophysiologique (1) munie d'une connexion électrique (2) à un câble de liaison à un appareil de d'enregistrement et/ou de traitement des signaux et d'un orifice (3) d'introduction de gel de contact.

Capteur caractérisé en ce qu'il est pourvu, en outre, d'un moyen de localisation (4) compatible avec et repérable à l'IRM.

L'invention est plus particulièrement applicable dans le domaine médical et notamment des équipements utilisés dans le domaine des investigations par imagerie par résonance magnétique et par détection de signaux électroneurophysiologiques, notamment en vue de l'établissement de diagnostics relatifs au fonctionnement du cerveau

FIG. 1

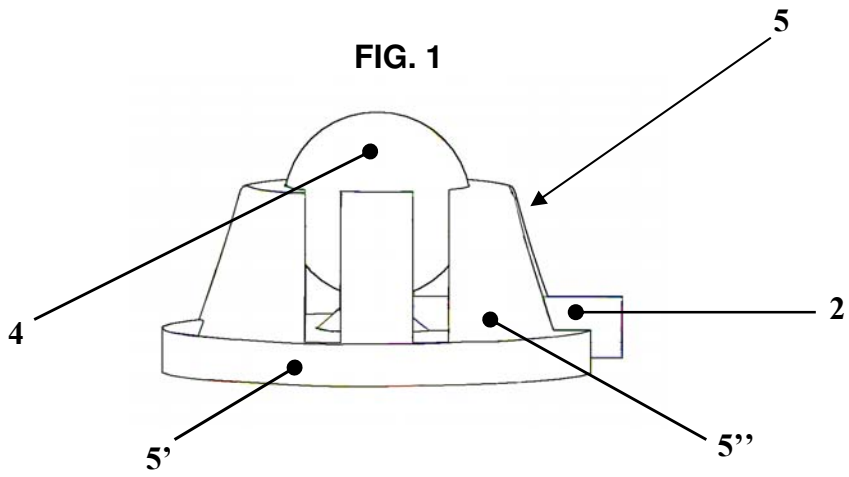


FIG. 2

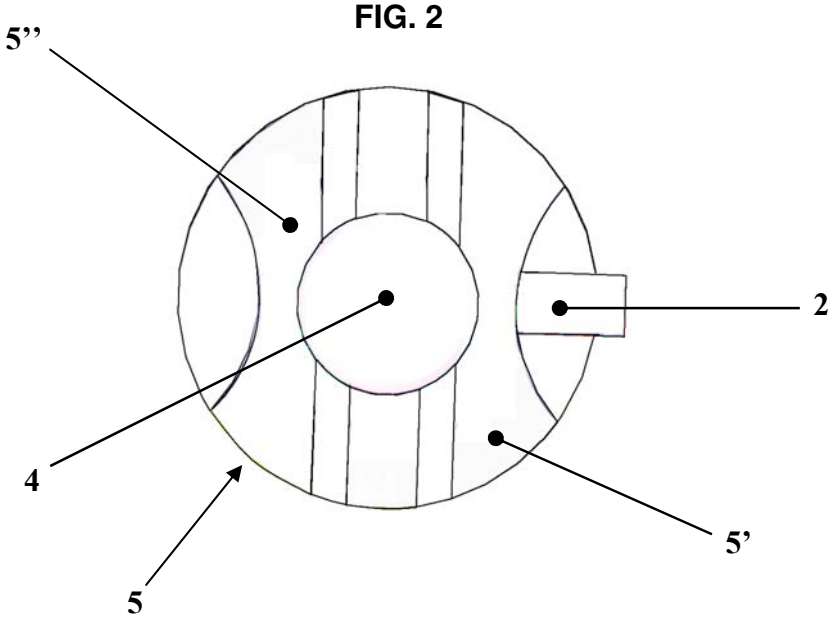


FIG. 3

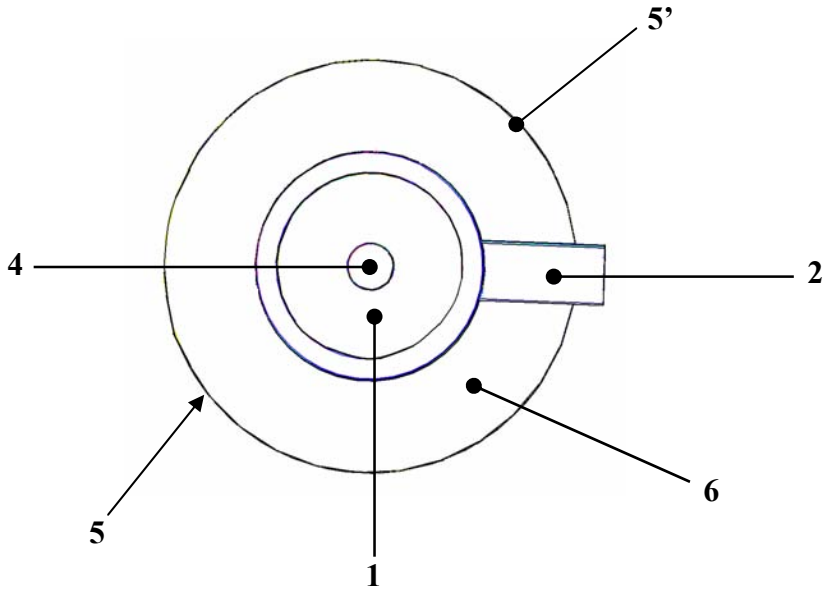


FIG. 4

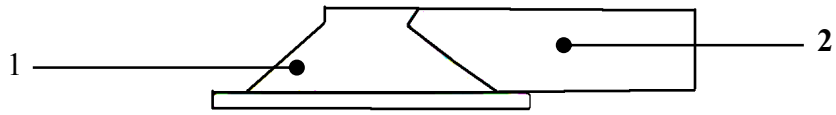
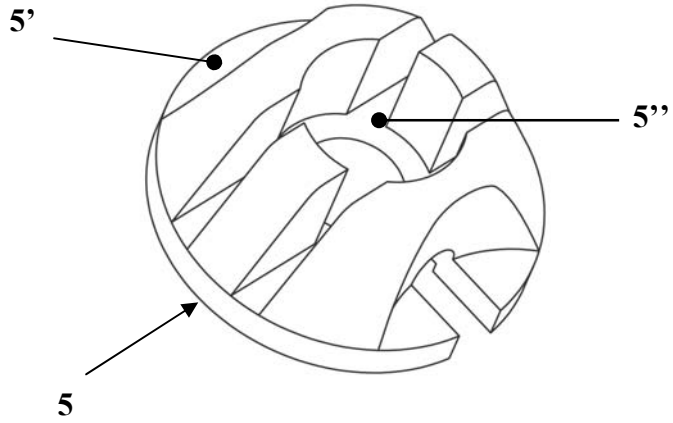


FIG. 5



Annexe 5:
Automatic Localization and Labeling of EEG Sensors (ALLES) in MRI volume.

L. KOESSLER[a,b,c], A. BENHADID[a,b], L. MAILLARD[b,c], JP. VIGNAL[c], J. FELBLINGER[a,b], H. VESPIGNANI[b,c] , M. BRAUN[a,b,d]

a. INSERM ERI13, Nancy, France.
b. Nancy University, Nancy Brabois, France.
c. Neurology department, University Hospital, Nancy, France
d. Neuroradiology department, University Hospital, Nancy, France.

Keywords: Electroencephalography (EEG), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Source localization, EEG-MRI Sensor, ALLES.

Abstract:
Spatial localization of scalp EEG electrodes is a major step for dipole source localization and must be accurate, reproducible and practical. Several methods have been proposed in the last fifteen years. The most widely used method is currently electromagnetic digitization. Nevertheless, this method is difficult to use in a clinical environment and has not been validated with a high number of electrodes. In this paper, we introduce a new automatic method for localizing and labeling EEG sensors using MRI. First, we design a new scalp EEG sensor. Secondly, we validate this new technique on a head phantom and then in a clinical environment with volunteers and patients. For this, we compare the reproducibility, accuracy and performance of our method with electromagnetic digitization. We demonstrate that our method provides better reproducibility with a significant difference ($p<0.01$). Concerning precision, both methods are equally accurate with no statistical differences. To conclude, our method offers the possibility of using MRI volume for both source localization and spatial localization of EEG sensors. Automation makes this method very reproducible and easy to handle in a routine clinical environment.

Introduction

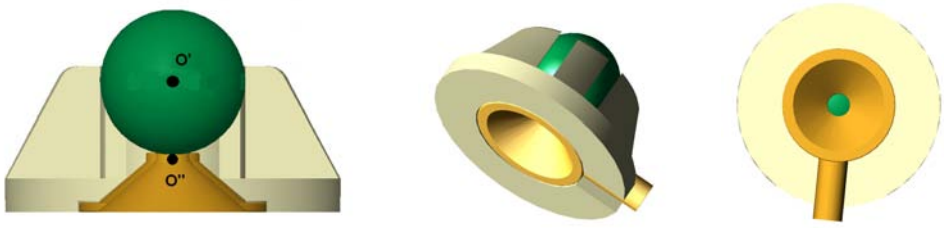
Recent developments (in the 1990s) in electroencephalographic (EEG) source imaging have made it possible to localize brain generators using information on the electrical field recorded on the surface of the head (Michel et al., 2004). Important applications of this non-invasive method include investigation of partial epilepsy (Gavaret et al., 2004 and 2006; Huppertz et al., 2002), and event related potentials (ERP) (Alary et al., 1998, Thees et al., 2003). The strength of EEG source localization is co-registration of electroencephalography data and magnetic resonance images (MRI). This allows two different kinds of information to be combined, i.e. temporal information with a time scale in the order of a millisecond with EEG, and anatomical information on a scale in the order of a millimeter, with MRI.
The visual inspection of EEG traces, in standard clinical use, is difficult to correlate with anatomical structures. However, EEG source imaging permits accurate correlation of EEG information with anatomical structures in the brain. In order to localize the source, three different elements are required: a high resolution MRI volume, a high resolution EEG (high sampling rate and large number of electrodes) and the 3D coordinates of the EEG electrodes. Accurate localization of the EEG sensors is necessary for precise definition of brain generators. Usually a fiducial landmark (nasion, left and right ears) is set to define a reference frame for location of the sensors. In this way, it is possible to co-register the EEG data with the MRI volume. However, if errors are made in the electrode's location this will have a knock-on effect on the position of the brain generator observed (Khosla et al., 1999).

Several different methods have been suggested for accurately locating the EEG electrodes (reviewed in Koessler et al., 2007). While some are manual (De Munck et al., 1991; Le et al., 1998), the commonest techniques use electromagnetic digitizers (Gevins et al., 1990, 1991; Wang et al., 1994; Le and al., 1998; Khosla et al., 1999). Other works propose alternative methods: MRI localization of the electrodes (Lagerlund et al., 1993; Yoo et al., 1997; Brinkmann et al., 1998; Sijbers et al., 2000), the use of the geodesic photogrammetry system (GPS) (Russel and al., 2004; Tucker and al., 1993), and the use of ultrasound digitization (Steddin et al., 1995).
The spatial localization of EEG electrodes needs to be accurate, fast, reproducible and adapted to clinical use (Le et al., 1998). However, the precise level of accuracy necessary or meaningful for surface electrode localization is unclear. In fact, the accuracy of the spatial localization of the EEG electrode is just a parameter among many others which can influence source localization (Wang et al., 2001). According to the literature, precision of less than five millimeters is necessary for dense arrays of electrodes and a source inversion algorithm (Brinkmann et al., 1998). Of the various techniques proposed, spatial localization of EEG electrodes with MRI is the approach most appropriate to the source localization problem, since it does not require additional materials and experienced users. Furthermore, the MRI data can be used to infer a realistic model of the head which would help in very accurately localizing the source generator (Sijbers et al., 2000; Koessler et al., 2007).
Few automatic algorithms designed to localize EEG sensors in MRI volume data have previously been described (Sijbers et al., 2000; Yoo et al., 1997; Wang et al., 1996). The surface matching algorithms among them have been shown to be robust and accurate in many applications (West et al., 1996; O'Brien et al., 1998; Hogan et al., 1996). All of these methods used morphological operations (opening, closing, dilatation, erosion etc.) to detect EEG sensors, but these algorithms were not successful in clinical practice due to the lack of dedicated EEG sensors and the difficulty in labeling the electrodes on the MRI data.
In this paper, we describe an automatic method for detecting and labeling new scalp-recorded EEG sensors in MRI volume data. The accuracy of the technique is compared with the electromagnetic digitization method. The algorithm was developed with the purpose of reducing the operator's time and possible human errors in the localization process. The new EEG sensor is MR compatible, i.e. no susceptibility artifact on the MR images or induced currents that could harm the subject, and it is MR localizable. With this new method, only two different examinations (EEG and MRI) are required to localize the source, without additional materials being needed.

Materials and methods

EEG/MRI sensors

The new EEG sensor was made by combining four different elements (Fig. 1): (i) a 10mm diameter Ag/AgCl EEG electrode (Medical Equipment International, Montreuil, France), (ii) a support designed to hold an MRI marker, (iii) an MRI marker consisting of an 8mm gadolinium ball (BrainLab, Heimstetten, Germany) and (iv) a short cable (about 5cm) for connecting to the EEG acquisition system. The complete sensor with its short wire reduces the possibility of producing a loop in the MR scanner and thus reduces the risk of induced currents. The ergonomic support is 8 mm in height and 18 mm wide and does not cause any discomfort to the subject. Several ferro-magnetism MR tests have been carried out using T1, T2 and EPI sequences and have validated the MR compatibility and safety of the sensor.



A B C

Fig. 1: Cross-section (A), Lateral (B) and bottom view (C) of the EEG sensor

MRI data acquisition

All MRI examinations were performed on a 1.5T GE Signa (GE Healthcare, Milwaukee, WI) with an eight element coil. During the process, special care was taken so that neither the scalp nor any of the sensors moved. The parameters of the MR sequence were selected for both accurately detecting the EEG sensors and producing precise anatomical brain images. Contrasted high resolution 3D MRI acquisition was chosen to show possible cortex abnormalities and to produce correct gray and white matter differentiation.
Additionally, the complete MR procedure was performed fast enough to avoid discomfort to the subject and reduce artifacts caused by motion. To do this, we used a 3D Spoiled Gradient Echo sequence (TR=20 ms, TE=3 ms, α=35°) with 230mm field of view, 192x192 matrix, and 200 slices. Slice thickness was 1.2mm without any gap between slices. A large bandwidth (31.2 kHz) was used to reduce distortion due to magnetic susceptibility.

Automatic localization and labeling of the EEG sensor (ALLES)

To carry out automatic labeling and identification of EEG electrodes using MRI, we consider that the surface of the human head is convex, except for the cavities around the eyes. We can therefore expect the positions of the EEG electrodes on the scalp to form a convex cloud of points, i.e. the EEG electrodes are part of the convex hull defined by the scalp. This gives an idea of how EEG electrodes can be identified in the MRI volume.
First, a 3x3 median filter is applied to the MRI volume in order to smooth away noisy voxels, and obtain a homogeneous MRI volume for further processing. The next step in the algorithm fits an adaptive cubic spline curve to the histogram of the MRI volume for automatic thresholding of the hypersignals associated with the gadolinium balls (Fig. 2). Indeed, the histogram of the MRI volume of the head shows a lobe corresponding to the voxels occupied by the volume of the head and a very high peak for low level intensities associated with the background. The intensity of the hypersignals associated with the gadolinium balls extends along the space right to the lobe in the histogram. The spline curve shows where the fit becomes an almost straight line (using the notion of curvature). The threshold for the gadolinium balls was set to this position of the histogram so that all the data associated with the subject's head could be segmented out. The EEG sensor signals from the head could then be separated. Afterwards, the thresholded volume is cleaned up using morphological operations (openings and closings using a disk structure) in order to get rid of isolated small hypersignal voxels.

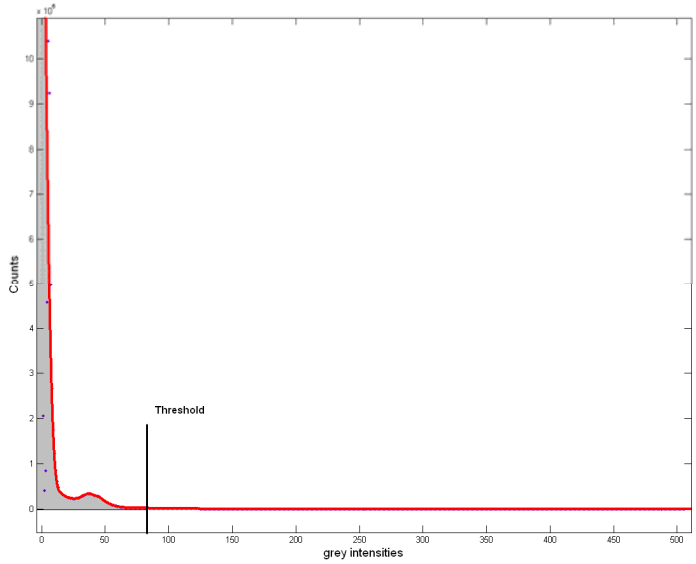


Fig. 2: Curve fitting of the histogram of the MRI volume and automatic thresholding.

The second part of the algorithm constructs a Delaunay convex hull (Boissonnat J-D et al., 1986; Ernst P et al., 1996) using the barycenters of the automatically detected gadolinium balls. This helps to eliminate any spurious detection of gadolinium balls located inside the patient's head. Lastly, the 3D coordinates of the convex hull vertices (the marker) need to be corrected to obtain the right coordinate of the EEG sensor. This is done by adding a small distance (8 mm) to the hull surface in the opposite direction from the normal. The normal to the hull at a given vertex *Vi* is estimated as follows: first, we define a sphere, having a small arbitrary radius, centered at the vertex, and then we look for the list of intersection points of this sphere with the triangles adjacent to the vertex. Afterwards, using the Principal Component Analysis (PCA) technique, we can estimate the normal to the surface that approximates to the points of intersection. The π ambiguity in the direction of the estimated normal is lifted by observing a positive distance from the estimated surface plane to the vertex *Vi*, i.e. the estimated normal vectors on the convex hull point outwards (Fig.3).

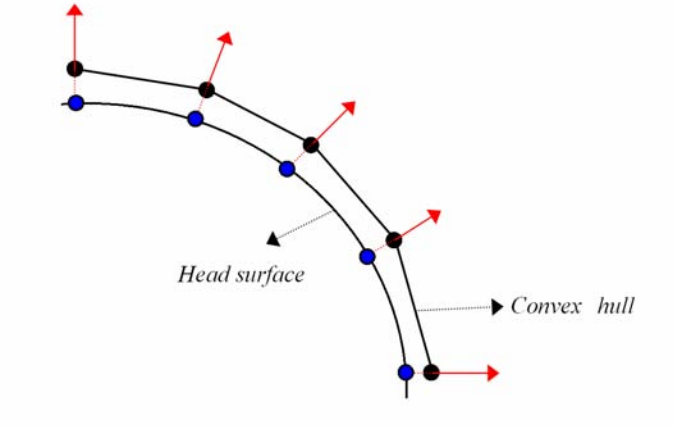


Fig. 3: Example of head surface which shows how the projection of markers coordinates.

The third and final stage of the algorithm projects the estimated locations of the EEG electrodes onto an ellipsoid that models the patient's head. After readjusting to align the ellipsoid with the ten-ten international system, the EEG electrodes can be automatically labeled. First, the four basal temporal electrodes (FT9, P9, FT10, and P10) are sorted according to their *x-y* coordinates, and then labeled accordingly.

Afterwards, the outer ring is labeled, working clockwise and starting from the electrode Fpz. The remaining electrodes are sorted into seven sets of electrodes with respect to their *y* coordinates. The first and last sets contain only three electrodes each, while the other sets have seven electrodes each. The electrodes in the sets are labeled from left to right (Fig. 4).

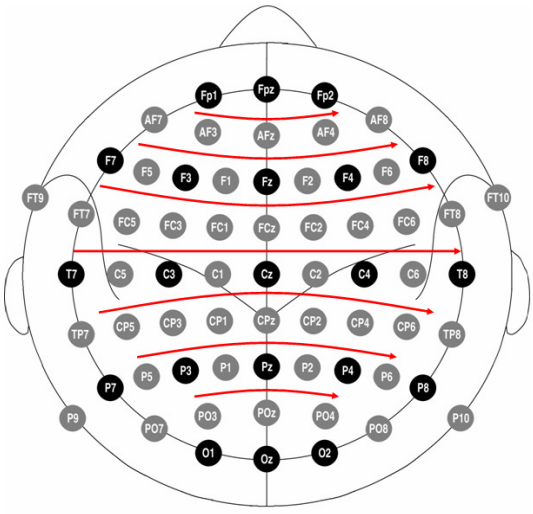


Fig. 4: Black circles indicate positions of the original 10/20 system, grey circles indicate additional positions introduced in the 10/10 extension (adapted from Oostenveld et al., 2001). Red arrows show the procedure of labelling EEG sensors.

Finally, the algorithm writes the list of EEG electrode coordinates estimated in a file to be used with the source localization software. It is worthy of mention that the projection stage is only performed for labeling purposes, i.e. the real coordinates of the electrodes are estimated in previous stages of the algorithm using the PCA technique.

Validation

Experiment I: Phantom study

Sixty-four EEG sensors were taped onto a saline-filled MRI head phantom (Ø=190mm, GE Healthcare, Milwaukee, US) (Fig. 5).

A B

Fig. 5: Top (A) and front (B) views of 64 sensors taped on the MRI head phantom.

Three additional sensors were taped onto the head phantom in order to define the fiducial points (nasion, left and right ears). All the sensors were placed according to the ten-ten system (Jasper et al., 1958, Oostenvald et al., 2001) (Fig. 4). For the EEG sensor localization, three different methods were used: i) 3D electromagnetic digitization (Polhemus, Inc., Colchester, VT), ii) manual localization on MR images using ASA software (ANT, Enschede, NL) and iii) ALLES. For the manual localization, markers were positioned manually onto the images at the centers of the gadolinium balls. The marker positions were verified in axial, sagittal and coronal views of the MRI volume. Intra- and inter-observer measurements were made with manual MRI localization and electromagnetic digitization for all sixty-four sensors (five observers, four repetitions). To assess the accuracy of these three methods (i.e. electromagnetic digitization, manual MRI localization and automatic algorithm), we measured fifteen physical distances between sensor pairs with a numerical caliper (Digiroch®, 300mm, 0.01mm) (Fig. 6). Physical distances were chosen distributed along the anterior/posterior axis, along the right/left axis and along the temporal circumference. After the precision and reproducibility of this method had been validated in statistical tests, studies were carried out on epileptic patients and healthy volunteers in order to evaluate this new method in a real clinical setting.

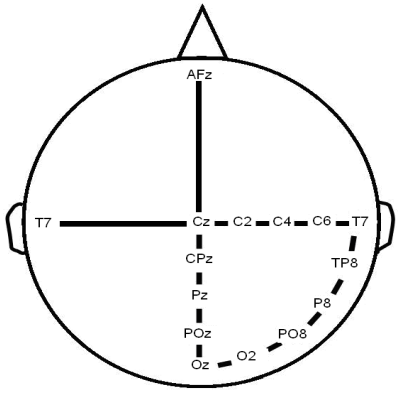
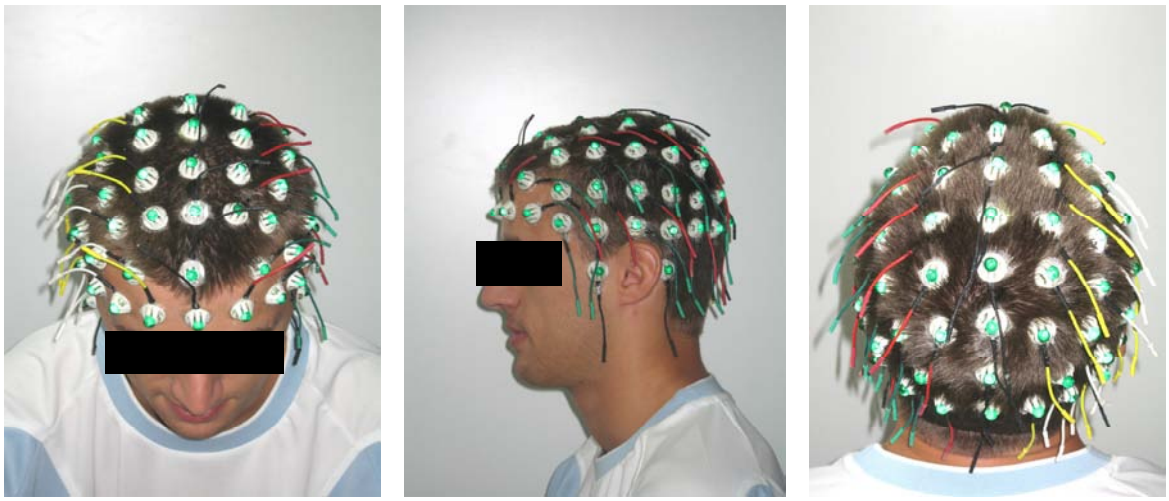


Fig. 6: Illustration of physical distances between sensor pairs used in accuracy study.

Experiment II: Studies with human subjects

We studied eighteen subjects (including 6 women). Twelve were patients with medically intractable partial epilepsy and six were healthy volunteers. Mean age was 33.8 years old (range: 18 - 47). Informed consent was obtained from each subject, and the ethics committee (CCPPRB) of our Institution approved this study.
We taped sixty-four sensors, using collodion, onto the heads of the subjects, according to the ten-ten system (Fig. 7). High resolution EEG data were referenced to Fpz. The signal was recorded at a 1 kHz sampling rate (SD64 Headbox, Micromed, Italy). During sessions, the patients were relaxed and their eyes were closed. The patients were placed in a sound attenuated and electrically shielded room. The EEGs were recorded for two to seven hours. The subjects then immediately underwent MRI examination. For nine patients, electromagnetic digitization was performed twice by three different operators in order to estimate inter- and intra-observer measurements in clinical conditions. As in the phantom experiment, fifteen physical distances between the same pairs of sensors were measured with a numerical caliper.



A B C

Fig. 7: Front (A) and left (B) and back (C) view of the 64 sensors on a patient's head

Error analysis and performance

We located the centroid of the marker on MR images (O') and the top of the electrode with the digitizer (O"), so the EEG sensor coordinates estimated with the manual MRI technique were corrected to account for this small displacement (Fig. 1 A).
Since electromagnetic digitization is the commonest method for localizing EEG sensors, we decided to compare it with our method of MRI localization. In this study, two different parameters were estimated in order to validate our method of EEG sensor localization. First, we estimated the reproducibility of the measurement (intra- and inter-observer errors) and then the accuracy. In order to quantify the reproducibility, each set of coordinates was compared for calculating mean coordinates. Intra-class correlation coefficients and t test were calculated in order to compare digitization with MRI localization.
To study the accuracy, the distances between sensors were calculated and compared with the Cartesian coordinates obtained with the electromagnetic digitizer, with manual and with automatic MRI localization. Intra-class correlation coefficients and t test were also calculated.

In order to assess the performance of automatic sensor localization and identification, we calculated the percentage of sensors correctly detected (true positive), the percentage of dots considered incorrectly as sensors (false positive) and the percentage of sensors not detected (false negative).

Results

Phantom study

Inter- and intra-observer measurement errors are summarized in table 1.
The composite (mean ± standard deviation) MRI inter-observer distance error was 0.80 ± 0.33mm and 0.85 ± 0.33mm for intra-observer distance error. The composite digitization inter-observer distance error was 4.21 ± 1.85mm and 2.25 ± 1.48mm for intra-observer distance error. We obtained a significant difference ($p < 0.01$) between MRI and digitizer reproducibility.

Table 1. Inter-observer (A*, B, C, D, E) accuracy in measuring scalp EEG sensors on the surface of the phantom scalp with MRI and with the digitizer. All numbers reported are in millimeters. A* represents the mean of the measurements made by observer A.

MRI	Mean	Dev.	Minimum	Maximum
A*	0.85	0.33	0.12	2.03
B	0.47	0.20	0.11	1.27
C	0.78	0.30	0.10	1.57
D	0.97	0.30	0.39	1.61
E	0.94	0.35	0.37	2.07
Digitizer	Mean	Dev.	Minimum	Maximum
A*	2.25	1.48	0.10	6.82
B	4.51	1.45	0.73	7.08
C	3.14	1.19	1.34	7.41
D	5.21	1.66	0.64	8.94
E	5.21	2.25	0.69	11.65

Physical distances, calculated MRI and digitizer distances are summarized in Table 2.
The differences between these distances are presented in Table 3. The most important difference was noticed between the calipers and the digitizer. This difference was about 2.88 ± 4.10 mm, whereas the difference between automatic MRI and the calipers was about 0.39 ± 3.22 mm.
There were significant differences between the distances measured with digital calipers and the electromagnetic digitizer ($t = 2.72$, $p = 0.01$) and between the distances measured with MRI and the electromagnetic digitizer ($t = 2.33$, $p = 0.03$). No differences were seen between MRI (manual and automatic) and digital calipers ($t < 0.5$).

Table 2. Distances measured with digital calipers and distances calculated with MRI (manual and ALLES) and digitizer coordinates. Fifteen distances are represented along the anterior/posterior axis, along the left/right axis and around the circumference. All numbers reported are in millimeters.

Distances	Calipers	Digitizer (mean)	MRI (mean)	ALLES
Cz – CPz	27.26	27.16	27.95	27.52
Cz - Pz	57.21	57.12	58.73	58.04
Cz - POz	81.77	81.93	83.36	82.52
Cz - Oz	109.80	111.27	105.40	104.29
T8 - TP8	28.03	27.64	28.17	30.79
T8 - P8	54.55	53.20	54.73	57.65
T8 - PO8	77.94	75.26	77.96	82.24
T8 - O2	101.88	97.10	101.72	105.67
T8 - Oz	122.48	114.84	121.53	122.18
T8 - C6	22.11	22.50	22.24	20.79
T8 - C4	46.14	46.23	46.27	44.88
T8 - C2	77.08	76.05	77.32	71.68

T8 - Cz	102.20	99.76	102.45	98.35
AFz - Oz	164.76	162.09	162.27	160.45
T8 - T7	167.28	159.98	169.39	167.57

Table 3. This table presents the differences between and t test values of all the methods of investigating distances (Cal.: digital calipers, Dig.: digitizer, MRI: magnetic resonance images, Dist.: distances).

Differences	Mean (mm)	Dev. (mm)	t value	p
Cal. Dist. - Dig. Dist	2.88	4.10	2.72	0.01
Cal. Dist. - MRI Dist	0.06	1.59	0.16	0.87
Cal. Dist. - auto MRI Dist.	0.39	3.22	0.47	0.64
MRI dist – Dig. Dist	2.81	4.67	2.33	0.03

Study with human subjects

Every subject underwent an MRI investigation with the new scalp EEG sensors (Fig. 8).

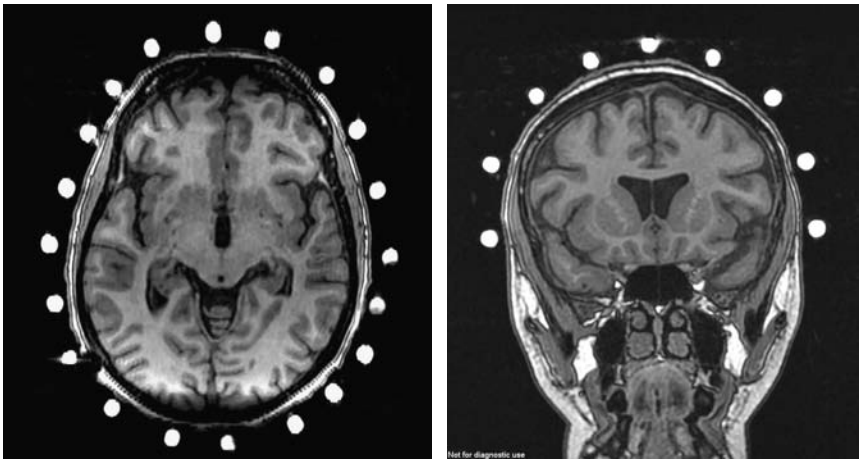
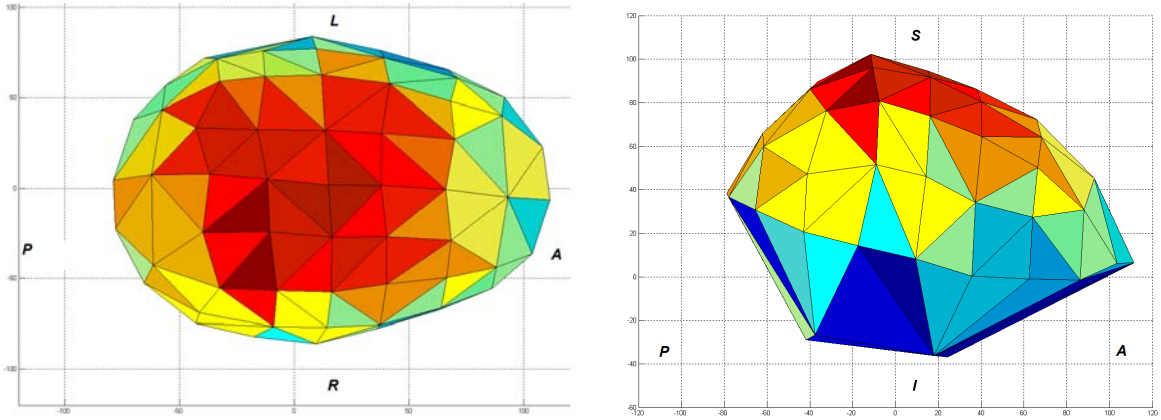


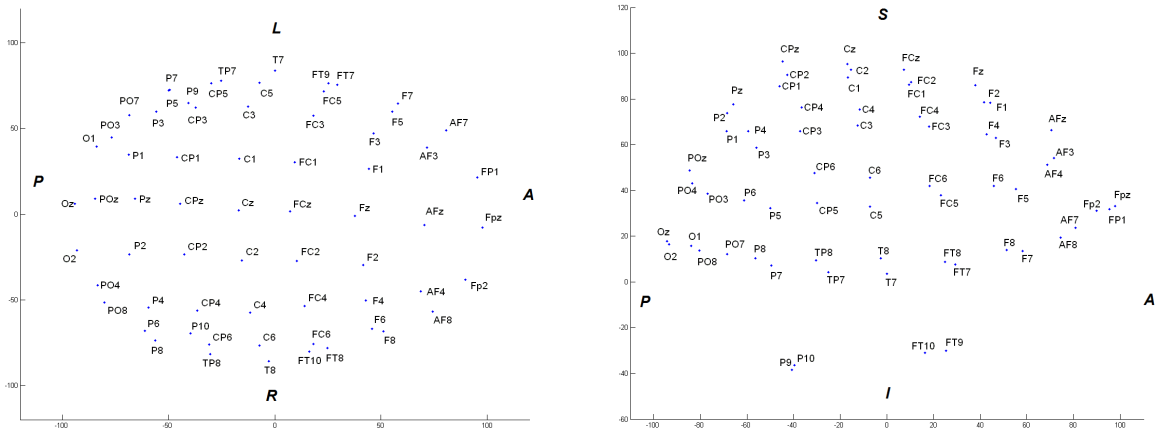
Fig. 8: Axial and Frontal views of EEG sensors on a patient's scalp.

Examples of the 3D convex hull and spatial reconstruction of the 64 sensors are presented in Figures 9 and 10. Each intersection of lines represents an EEG sensor.



A B

Fig. 9: 3D convex hull using the barycenters of the segmented Gado balls.
Top sight (A) and right sight (B)



A B

Fig. 10: Spatial reconstruction of the 64 sensors.
Top sight (A) and Right sight (B)

Inter- and intra-observer measurement errors are summarized in table 4. The composite (mean ± standard deviation) digitization inter-observer distance error was 4.17 ± 2.10 mm and 2.59 ± 1.07 mm for intra-observer distance error. In contrast to this, it is important to notice that there were no errors of reproducibility with the automatic MRI algorithm.

Table 4. Inter- and intra-observer accuracy in measuring scalp EEG sensors on the surface of the patient's scalp with the digitizer. Digitizer measurements were made twice by three observers. All numbers reported are in millimeters.

	Inter-observer errors		Intra-observer errors	
Subjects	Mean	Dev.	Mean	Dev.
1	4.39	4.75	2.00	0.72
2	3.22	1.25	2.36	0.83
3	3.83	0.93	2.65	0.75
4	4.27	1.29	1.36	0.51
5	6.87	4.50	5.94	3.17
6	3.32	1.30	1.88	0.72
7	3.96	1.54	1.29	0.96
8	4.00	1.18	3.24	0.91
9	4.71	2.40	3.24	1.04
10	3.13	1.79	1.90	1.15

In terms of accuracy, the correlation between fifteen physical distances measured to distances calculated with ALLES and electromagnetic digitization is shown in Figure 11. Excellent correlations were obtained between these three techniques. All intra-class correlations (ICC) were comprised between 0.97 and 0.99. R^2 correlation between physical distances measured with calipers and electromagnetic digitization was 0.99, 0.98 with calipers and ALLES and 0.97 with electromagnetic digitization and ALLES.

All ALLES and digitization distances were compared with these physical distances. The mean and the standard deviation were calculated from the fifteen distances. The distance error with the digitizer was 2.18 ± 1.60mm (mean ± standard deviation) and 2.91 ± 2.29 mm with ALLES.

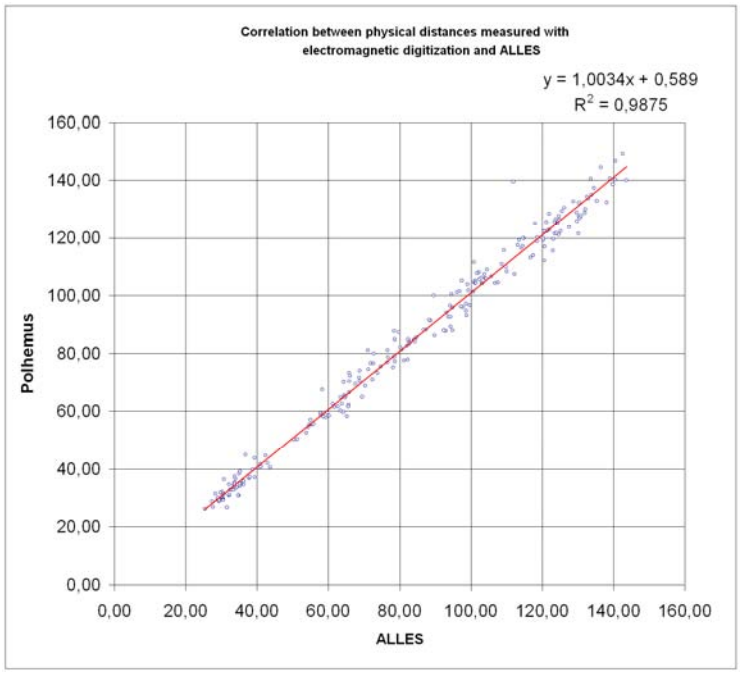


Fig. 11: Correlations between physical distances calculated with electromagnetic digitization and ALLES method.

Performance of the automatic algorithm

Concerning the performance of the automatic algorithm, three different categories were identified: true positives, i.e. markers correctly detected and labeled, false negatives i.e. markers not detected, and false positives, i.e. anatomical points wrongly considered as markers. The automatic algorithm presents an average of 91.6% true positives, 8.4% false negatives and 3.9% false positives.

Discussion

In this study, a new automatic method of EEG sensor localization was compared with a commonly used electromagnetic method. We have demonstrated that our automatic algorithm using MRI localization is better than the electromagnetic digitization in terms of precision. This accuracy is within the range of precision currently required for dipole source imaging studies (Brinkmann et al., 1998).
A few gadolinium balls unfortunately burst during the tests. That explains false negative errors in the MRI localization of EEG sensors. This drawback can be solved by using a closed system that contains an MRI marker and an EEG electrode. This will also reduce the time devoted to visually inspecting images. Automating MR localization makes the method completely reproducible and more useful for clinical application.
This new automatic method is adapted to the international 10/10 configuration which is most widely used for high resolution EEG.

However, it is possible to modify the reference model in the algorithm in order to detect and label another configuration of EEG sensors.
The method described in this paper is more robust than other previously reported methods (Gevins et al., 1990; Wang et al., 1994; Brinkmann et al., 1998; Yoo et al., 1997; Russel et al., 2004). No previous study that described MRI localization of electrodes used dedicated EEG sensors but all used a small number of MRI markers. Furthermore, all algorithms presented in the literature only detected EEG sensors whereas our algorithm automatically detects and labels EEG sensors. Consequently, the EEG sensor coordinates can be directly entered into source localization software. Each EEG acquisition is reviewed by experienced neurophysiologists. One limiting factor of automatic MRI localization is that the MRI must be done before removing these sensors.
Our EEG sensors present several advantages e.g. 1) the possibility of making long recordings (over several days) of high resolution EEG, which is currently not possible with the EEG cap. In this way, the probability of recording seizures is increased; 2) good fixation of the sensors during EEG acquisition. With EEG sensors glued onto the scalp, it is certain that they do not move, contrary to the EEG cap which can move during a seizure or movement of the head; and 3) the EEG signals on each sensor are perfect because the sensor makes good contact with the scalp. In contrast, the EEG cap can induce problems of registering the EEG signal on the temporal structure because caps do not match the morphology of the patient's head perfectly. With less sensor density, electrolyte dispersion can be a problem when a dense sensor array is used. In this study, it is important to notice that we do not have electrical bridging with our sensors. Moreover, if electrical bridging were present it would be easy to clean the skin. In contrast, using the EEG cap does not allow this procedure.
For future applications, it is clear that the automatic MRI algorithm must be associated with EEG/MRI sensors. Another application may be the localization of EEG sensors during simultaneous EEG/fMRI. This study demonstrates that better correlation of the anatomical position of EEG sensors can be achieved, for both clinical and research applications.

Acknowledgements

This study was supported by the company T.E.A, of Nancy, France and the Regional Council of Lorraine. The authors gratefully acknowledge the participation of the individuals involved in this study.

References

Alary, F., Doyon, B., Loubinoux, I., Carel, C., Boulanouar, K., Ranjeva, J.P., Celsis, P., Chollet, F., 1998. Event-Related Potentials Elicited by Passive Movements in Humans: Characterization, Source Analysis, and Comparison to fMRI. Neuroimage, 8(4):377-90.

Brinkmann, B., O'Brien, T., Dresner, A., Lagerlund, T., Sharbrough, W., A.Robb, R., 1998. Scalp-recorded EEG localization in MRI volume data. Brain Topography, 10(4):245-253.

De Munck, J.C., Vijn, P.C.M, Spekreijse, H., 1991. A pratical method for determining electrode positions on the head. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 78:85-87.

Gavaret, M., Badier, JM., Marquis, P., Bartolomei, F., Chauvel, P., 2004. Electric source imaging in temporal lobe epilepsy. J Clin Neurophysiol., 21(4):267-82.

Gavaret, M., Badier, JM., Marquis, P., McGonigal, A., Bartolomei, F., Regis, J., Chauvel, P., 2006. Electric source imaging in frontal lobe epilepsy. J Clin Neurophysiol. 23(4):358-70.

Huppertz, H., Otte, M., Grimm, C., Kriesteva-Feige, R., Mergner, T., Lücking, C., 1998. Estimation of the accuracy of a surface matching technique for registration of EEG and MRI data. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 106:409-415.

Huppertz, HJ., Hof, E., Klish, J., Wagner, M., Lucking, CH., Kristeva-Feige, R., 2001. Localization of interictal delta and epileptiform EEG activity associated with focal epileptogenic brain lesions. Neuroimage 13(1):15-28.

Khosla, D., Don, M., Kwong, B., 1999. Spatial mislocalization of EEG electrodes – effects on accuracy of dipole estimation. Clin. Neurophysiol., 110:261-271.

Koessler, L., Maillard, L., Benhadid, A., Vignal, JP., Braun, M., Vespignani, H., 2007. Spatial localization of EEG electrodes. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 37: 97-102.

Lagerlund, T., Sharbrough, F., Jack, Jr C., Erickson, B., Strelow, D., Cicora, K., Busacker, N., 1993. Determination of 10/20 system electrode locations using magnetic resonance image scanning with markers. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 86:7-14.

Lantz, G., Grave de Peralta, R., Spinelli, L., Seeck, M., Michel, C.M., 2003. Epileptic source localization with high density EEG : how many electrodes are needed ? Clin. Neurophysiol., 114:63-69.

Le, J., Lu, M., Pellouchoud, E., Gevins, A. 1998. A rapid method for determining standard 10/10 electrode positions for high resolution EEG studies. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 106:554-558.

Michel, CM., Murray, MM., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., Grave de Peralta, R., 2004. EEG source imaging. Clin. Neurophysiol, 115(10):2195-222.

Oostenveld, R., Praamstra, P., 2001. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. Clin. Neurophysiol., 112:713-719.

Russel, GS., Eriksen, KJ., Poolman, P., Phan Luu,. Tucker, Don M. 2005. Geodesic photogrammetry for localizing sensor positions in dense-array EEG. Clinical Neurophysiology, 116:1130-1140.

Sijberg, J., Vanrumste, B., Van Hoey, G., Boon, P., Verhoye, M., Van der Linden, A., Van Dyck, D. 2000. Automatic localization of EEG electrode markers within 3D MR data. Magnetic Resonance Imaging, 18:485-488.

Steddin, S., Bötzel, K. 1995. A New Device for Scalp Electrode Localization with Unrestrained Head. Journal of Neurology, 242: 65.

Thees, S., Blankenburg, F., Taskin, B., Curio, G., Villringer, A., 2003. Dipole source localization and fMRI of simultaneously recorded data applied to somatosensory categorization. Neuroimage, 18(3):707-19.

Tucker, DM. 1993. Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 87:154-63.

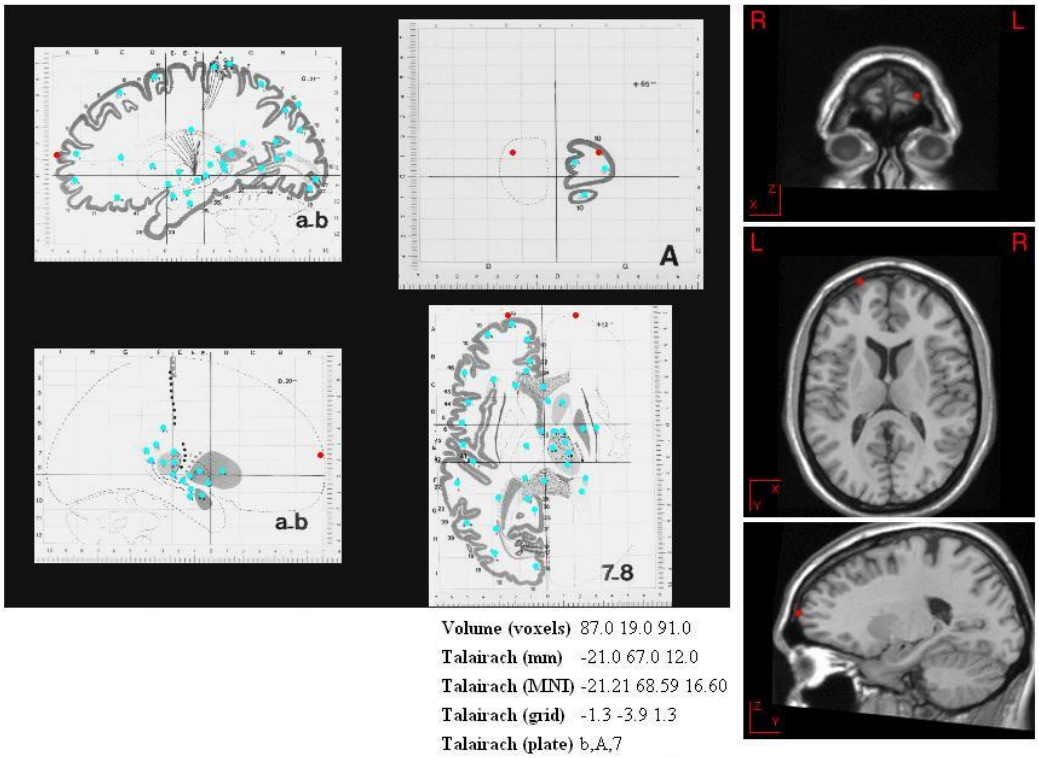
Wang, Y., Gotman J. 2001. The influence of electrode location errors on EEG dipole source localization with a realistic head model. Clin. Neurophysiol., 112:1777-80.

Wang, Y., Maurer, C., Fitzpatrick, J. 1996. An automatic technique for finding and localizing externally attached markers in CT and MR volume images of the head. IEEE Trans. Biomed. Eng., 43(6):627-637.

Yoo, S-S., Guttmann, C., Ives, J., Panych, L., Kikinis, R., Schomer, D., Jolesz, F. 1997. 3D localization of surface 10-20 EEG electrodes on high resolution anatomical MR images. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 102:335-339.

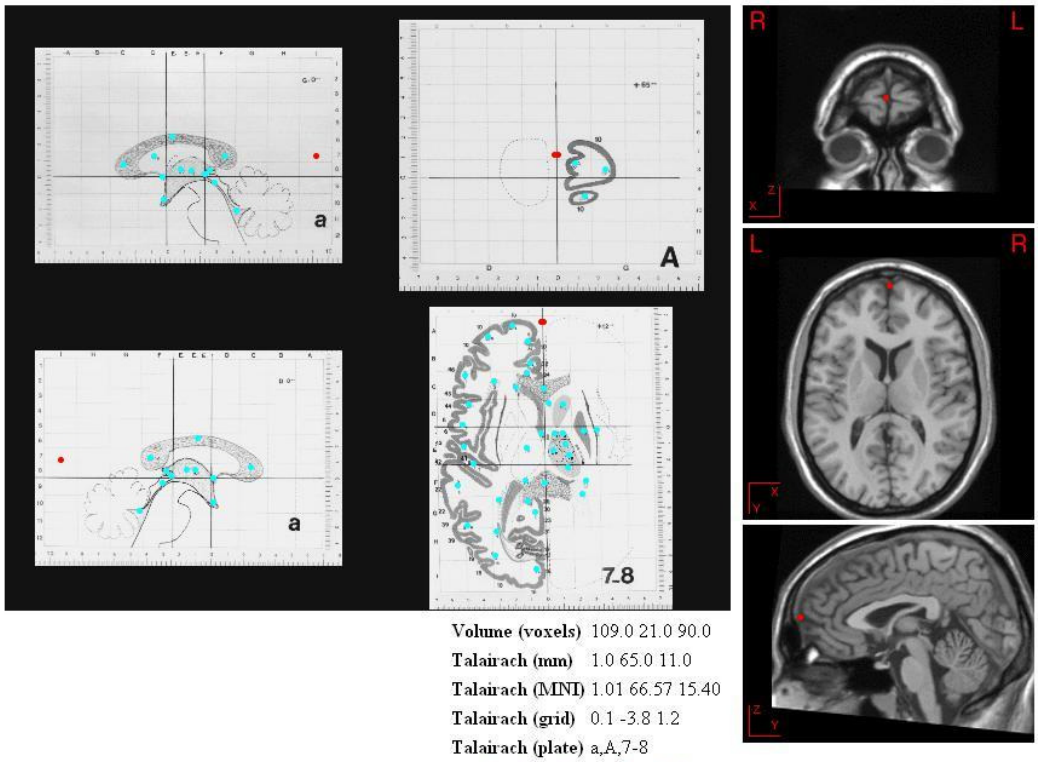
Annexe 6 : Atlas anatomique des capteurs EEG issus du système international 10/10

FP1 :



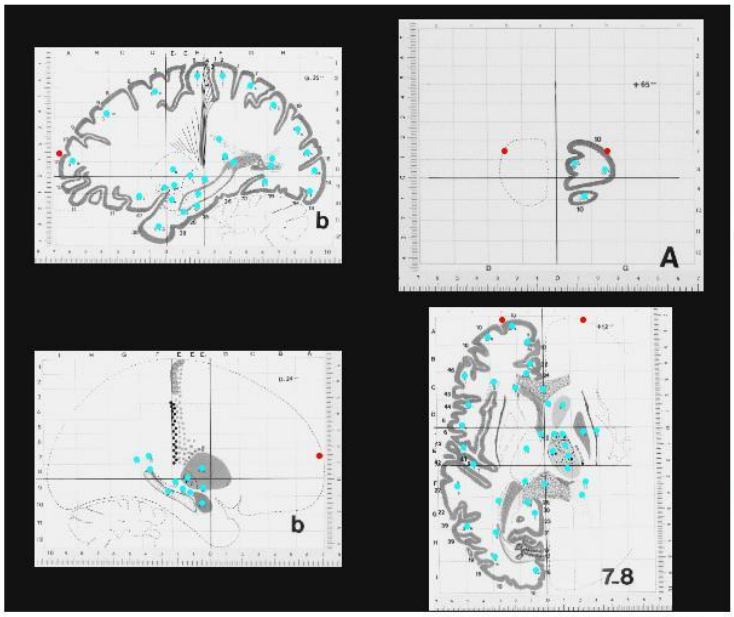
Volume (voxels) 87.0 19.0 91.0
Talairach (mm) -21.0 67.0 12.0
Talairach (MNI) -21.21 68.59 16.60
Talairach (grid) -1.3 -3.9 1.3
Talairach (plate) b,A,7
Gyrus frontalis superior (GFs)
(5.26 mm)

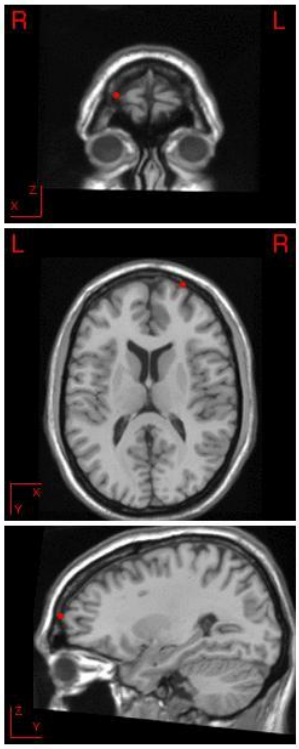
FPz :



Volume (voxels) 109.0 21.0 90.0
Talairach (mm) 1.0 65.0 11.0
Talairach (MNI) 1.01 66.57 15.40
Talairach (grid) 0.1 -3.8 1.2
Talairach (plate) a,A,7-8
Gyrus frontalis medialis (GFd)
(8.45 mm)

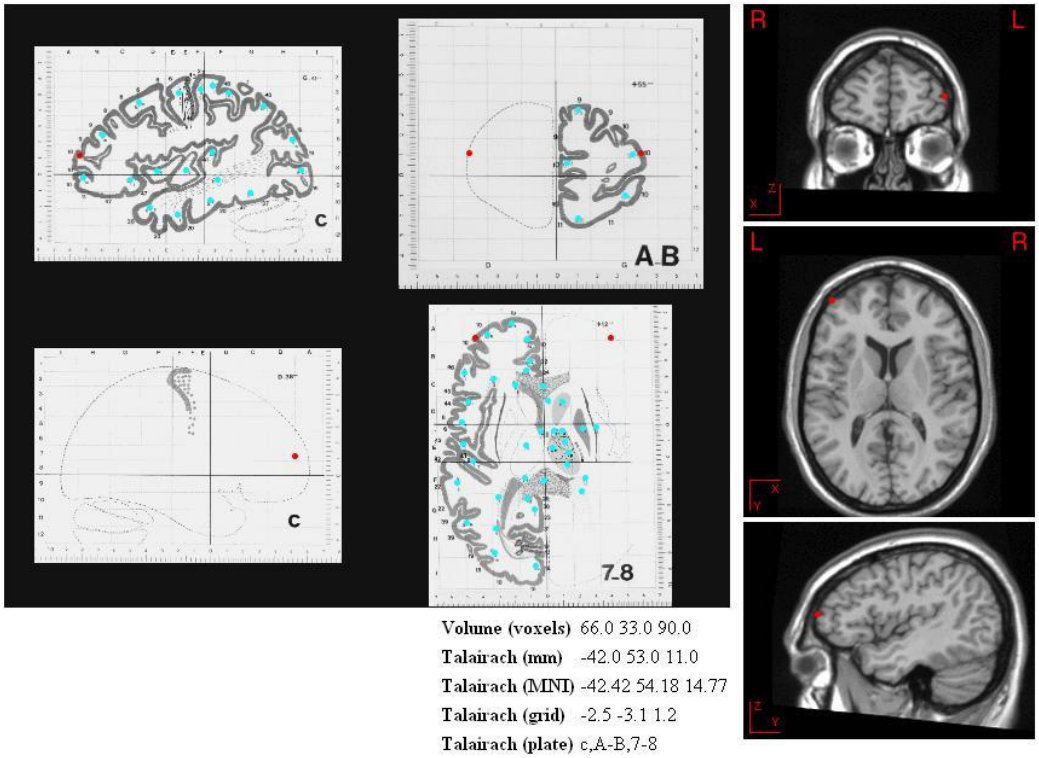
FP2 :





Volume (voxels) 133.0 20.0 92.0
Talairach (mm) 25.0 66.0 13.0
Talairach (MNI) 25.25 67.51 17.63
Talairach (grid) 1.5 -3.8 1.4
Talairach (plate) b,A,7
Gyrus frontalis superior (GFs)
(7.15 mm)

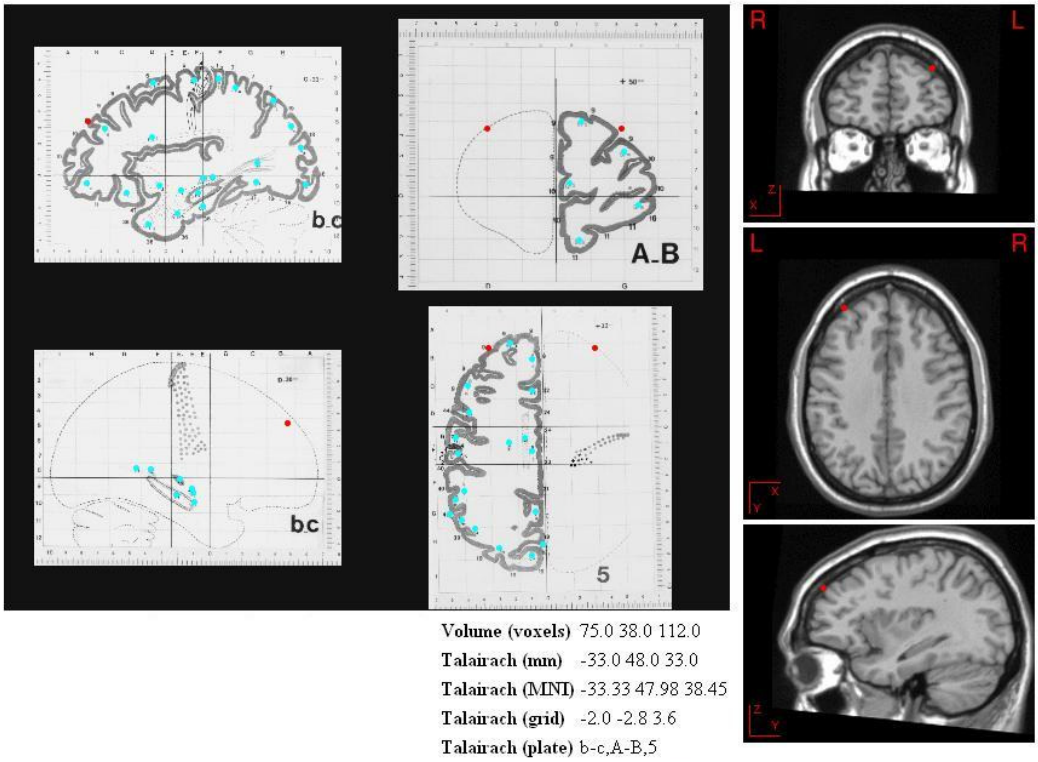
AF7 :



Volume (voxels) 66.0 33.0 90.0
Talairach (mm) -42.0 53.0 11.0
Talairach (MNI) -42.42 54.18 14.77
Talairach (grid) -2.5 -3.1 1.2
Talairach (plate) c,A-B,7-8

Gyrus frontalis medius (GFm)
(4.49 mm)

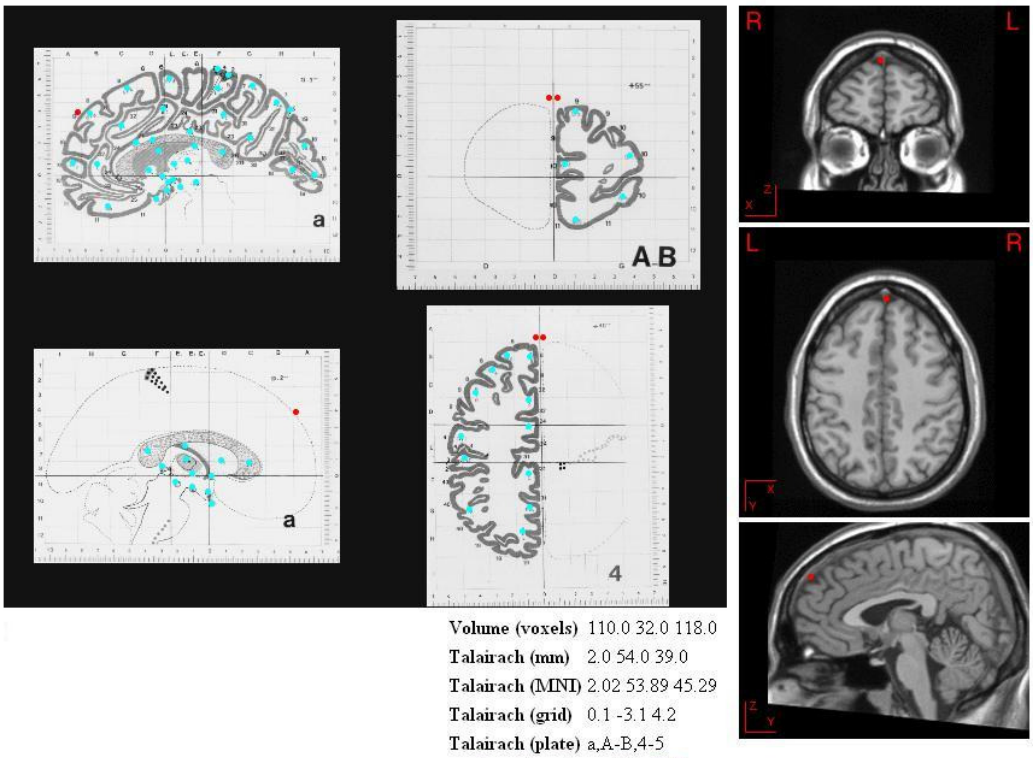
AF3 :



Volume (voxels) 75.0 38.0 112.0
Talairach (mm) -33.0 48.0 33.0
Talairach (MNI) -33.33 47.98 38.45
Talairach (grid) -2.0 -2.8 3.6
Talairach (plate) b-c,A-B,5

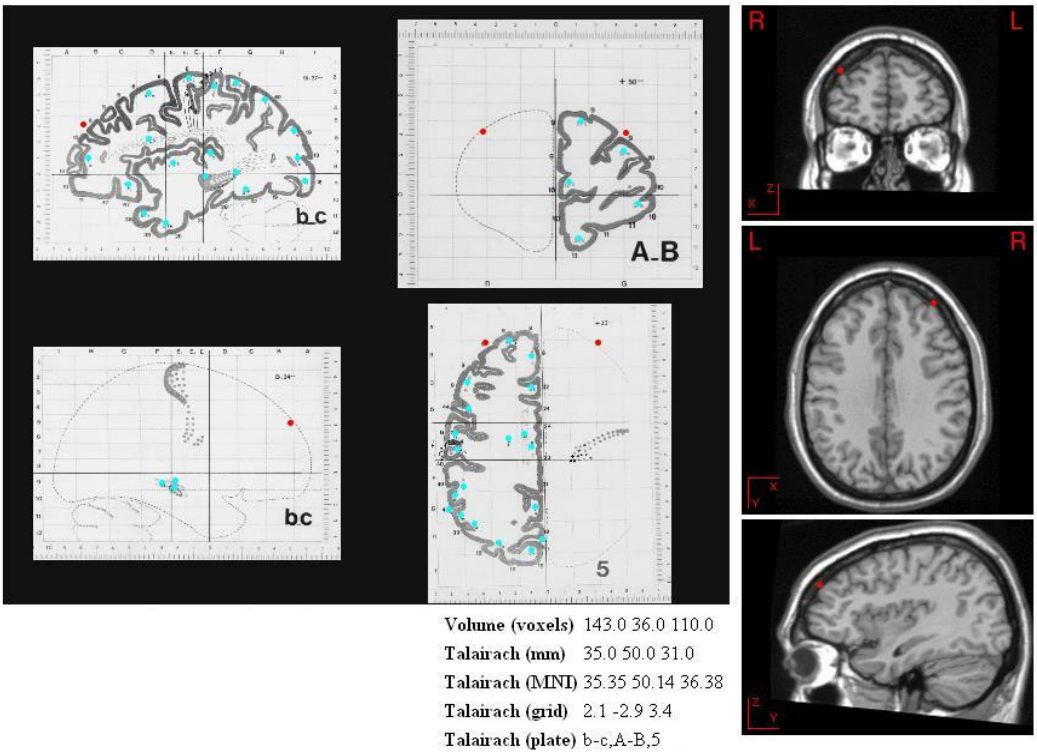
Gyrus frontalis medius (GFm)
(4.03 mm)

AFz :



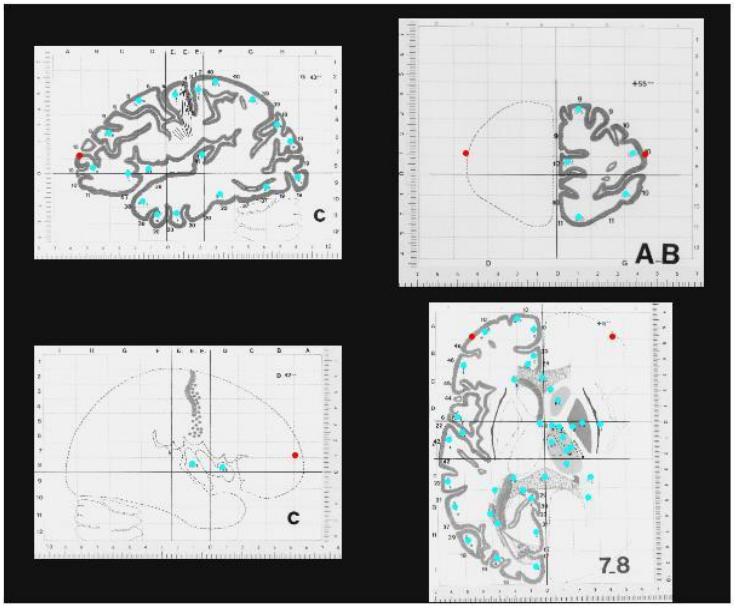
Volume (voxels) 110.0 32.0 118.0
Talairach (mm) 2.0 54.0 39.0
Talairach (MNI) 2.02 53.89 45.29
Talairach (grid) 0.1 -3.1 4.2
Talairach (plate) a,A-B,4-5
Gyrus frontalis medialis (GFd)
(7.95 mm)

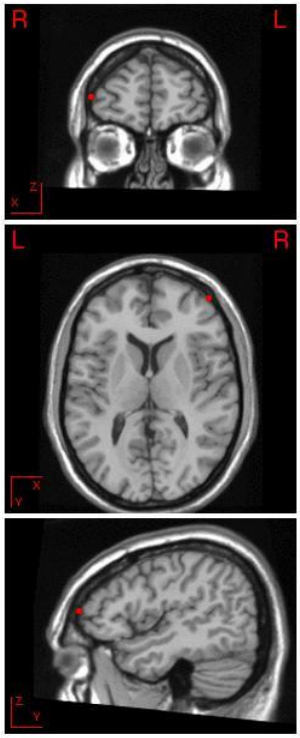
AF4 :



Volume (voxels) 143.0 36.0 110.0
Talairach (mm) 35.0 50.0 31.0
Talairach (MNI) 35.35 50.14 36.38
Talairach (grid) 2.1 -2.9 3.4
Talairach (plate) b-c,A-B,5
Gyrus frontalis medius (GFm)
(5.61 mm)

AF8 :

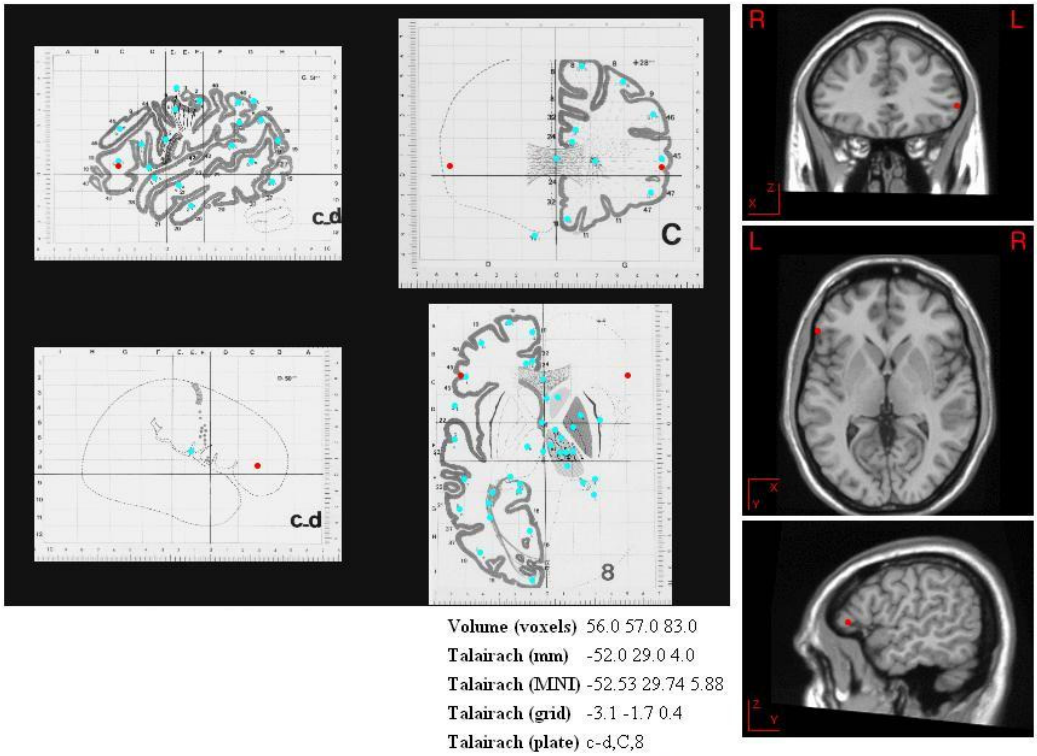




Volume (voxels) 152.0 33.0 89.0
Talairach (mm) 44.0 53.0 10.0
Talairach (MNI) 44.44 54.23 13.68
Talairach (grid) 2.6 -3.1 1.1
Talairach (plate) c,A-B,7-8

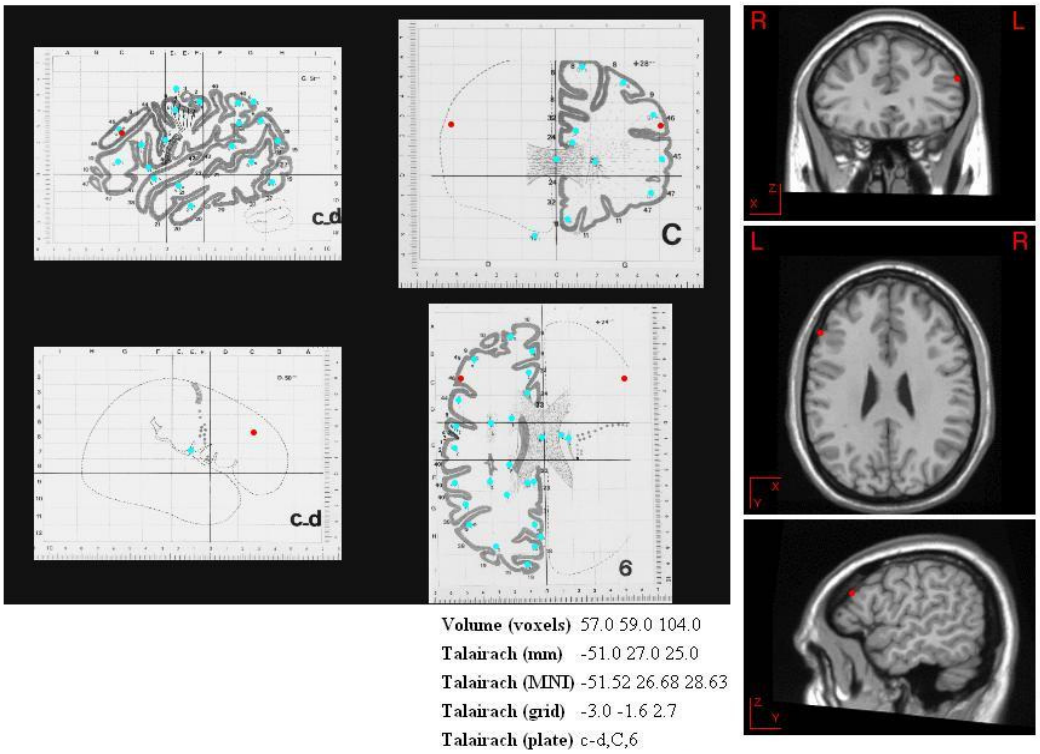
Gyrus frontalis medius (GFm)
(6.34 mm)

F7 :



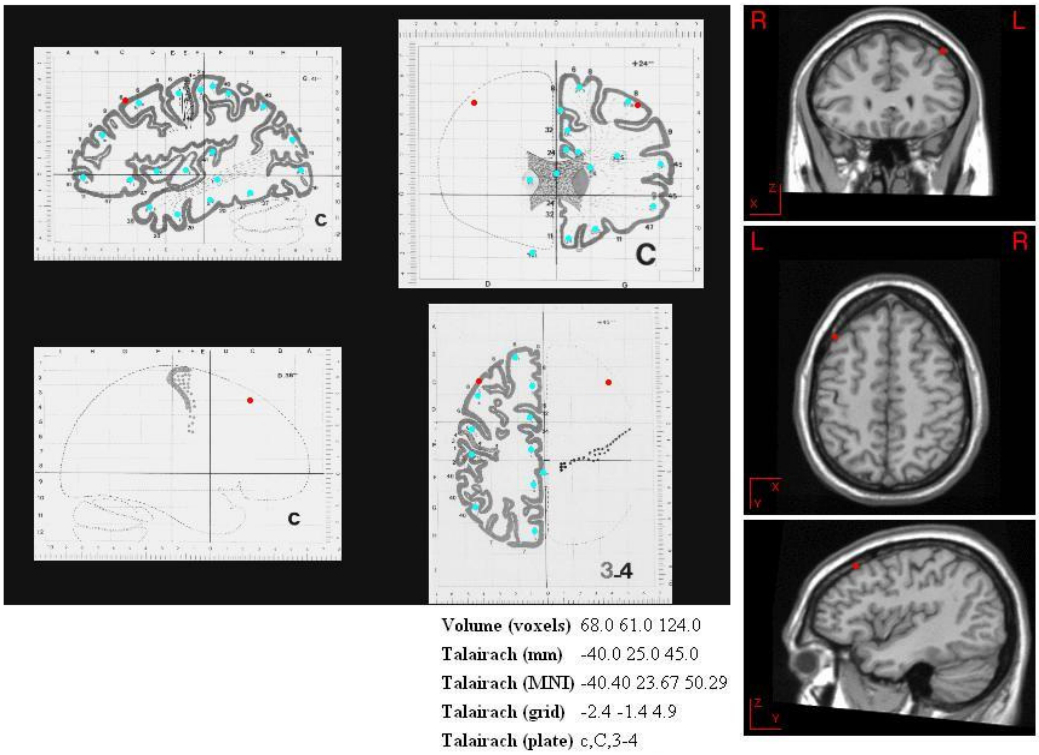
Volume (voxels) 56.0 57.0 83.0
Talairach (mm) -52.0 29.0 4.0
Talairach (MNI) -52.53 29.74 5.88
Talairach (grid) -3.1 -1.7 0.4
Talairach (plate) c-d,C,8
Gyrus frontalis inferior (GFi)
(3.45 mm)

F5 :



Volume (voxels) 57.0 59.0 104.0
Talairach (mm) -51.0 27.0 25.0
Talairach (MNI) -51.52 26.68 28.63
Talairach (grid) -3.0 -1.6 2.7
Talairach (plate) c-d,C,6
Gyrus frontalis medius (GFm)
(3.11 mm)

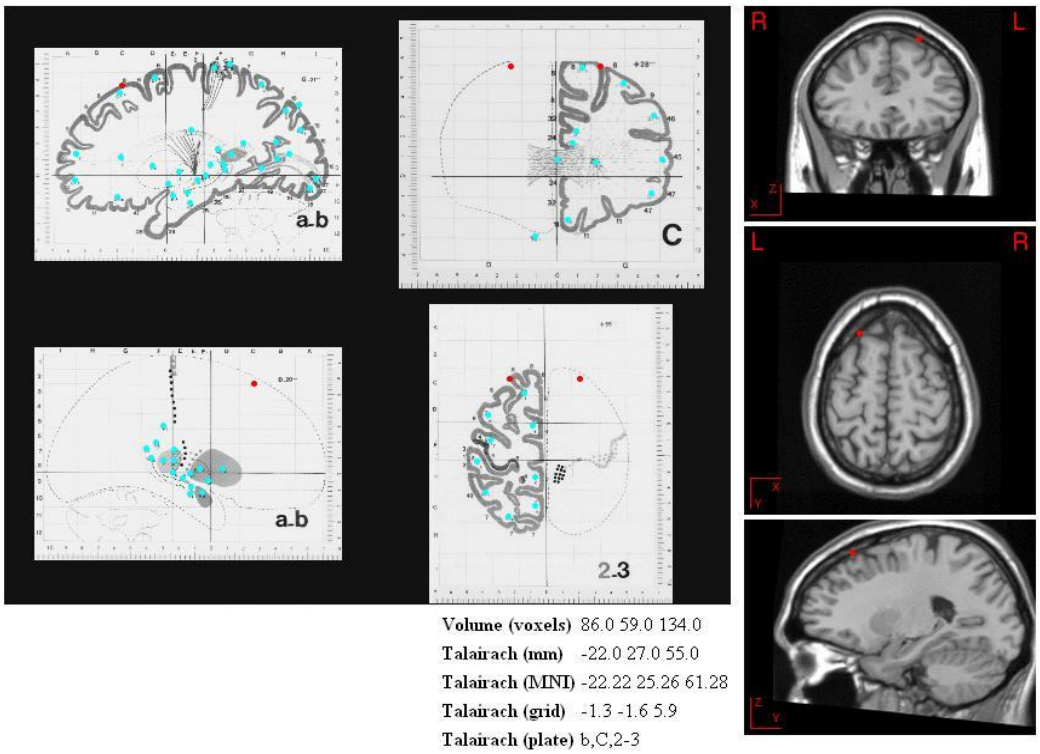
F3 :



Volume (voxels) 68.0 61.0 124.0
Talairach (mm) -40.0 25.0 45.0
Talairach (MNI) -40.40 23.67 50.29
Talairach (grid) -2.4 -1.4 4.9
Talairach (plate) c,C,3-4

Gyrus frontalis medius (GFm)
(4.85 mm)

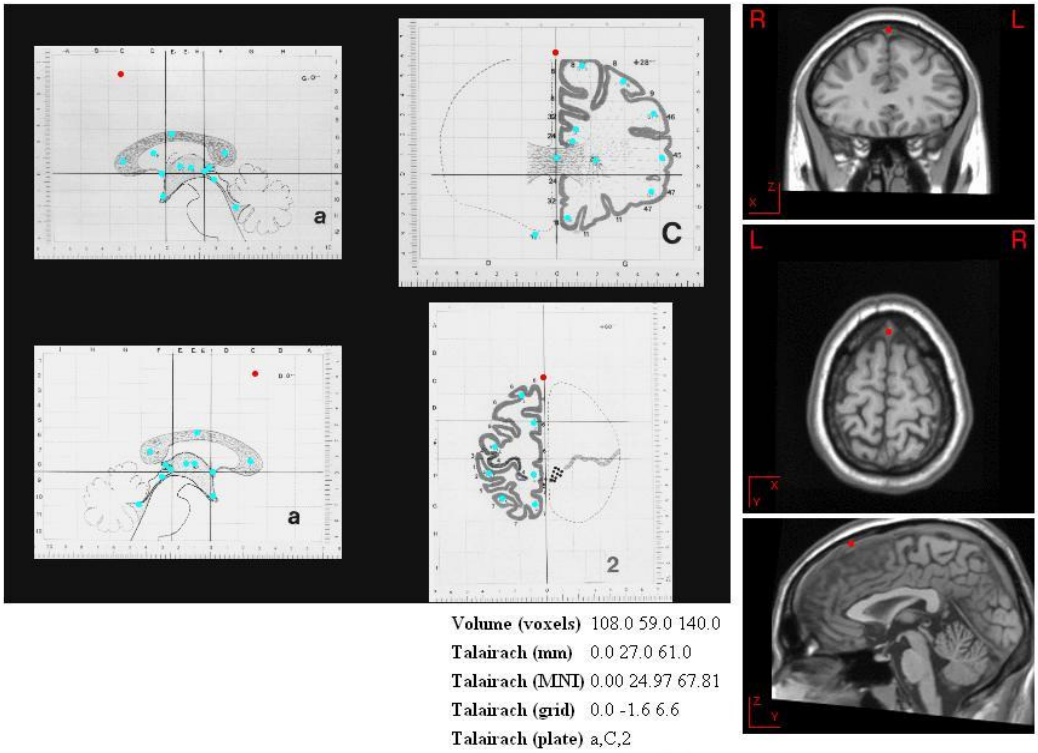
F1 :



Volume (voxels) 86.0 59.0 134.0
Talairach (mm) -22.0 27.0 55.0
Talairach (MNI) -22.22 25.26 61.28
Talairach (grid) -1.3 -1.6 5.9
Talairach (plate) b,C,2-3

Gyrus frontalis superior (GFs)
(4.71 mm)

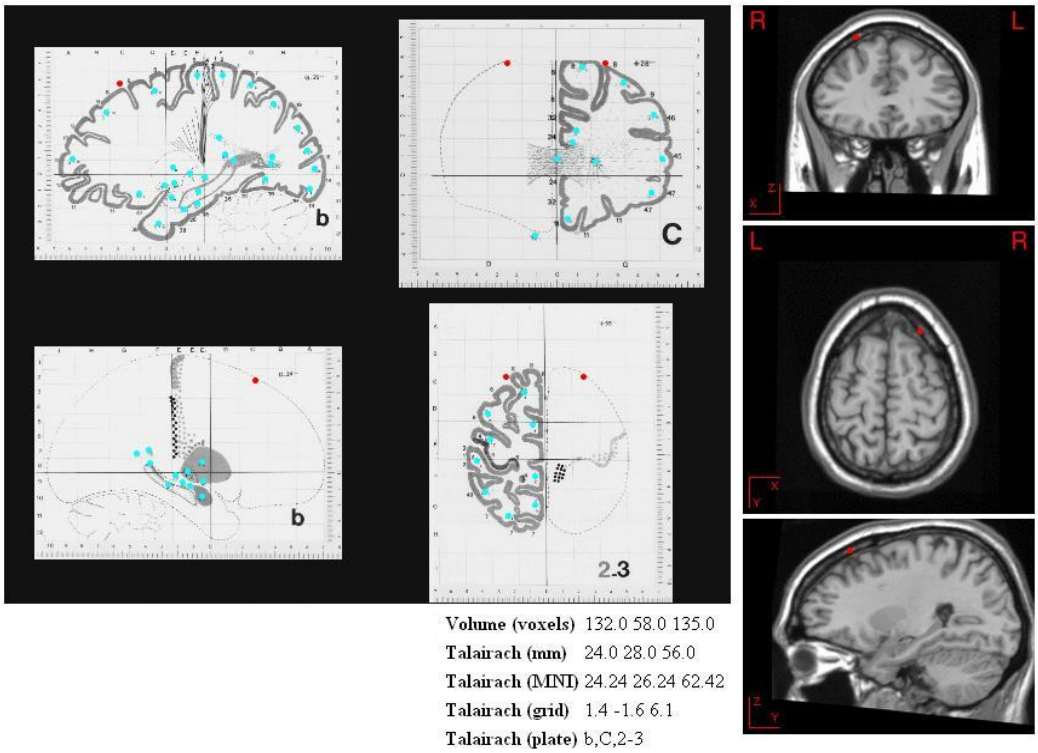
Fz :



Volume (voxels) 108.0 59.0 140.0
Talairach (mm) 0.0 27.0 61.0
Talairach (MNI) 0.00 24.97 67.81
Talairach (grid) 0.0 -1.6 6.6
Talairach (plate) a,C,2

Gyrus frontalis medialis (GFd)
(8.19 mm)

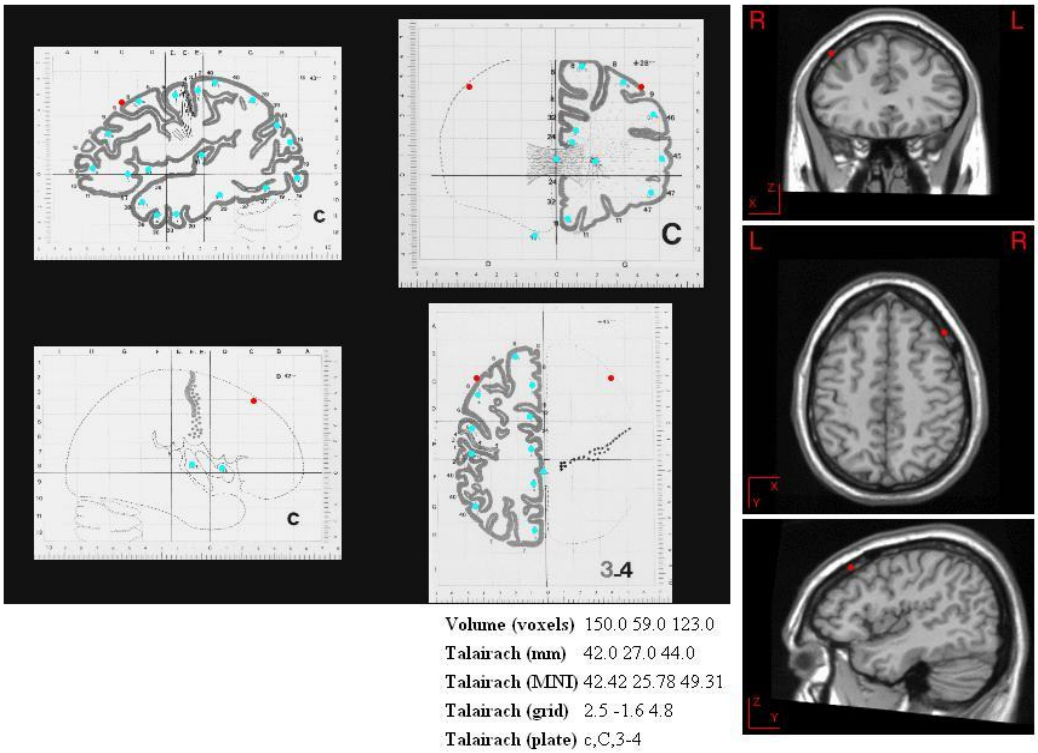
F2 :



Volume (voxels) 132.0 58.0 135.0
Talairach (mm) 24.0 28.0 56.0
Talairach (MNI) 24.24 26.24 62.42
Talairach (grid) 1.4 -1.6 6.1
Talairach (plate) b,C,2-3

Gyrus frontalis superior (GFs)
(6.21 mm)

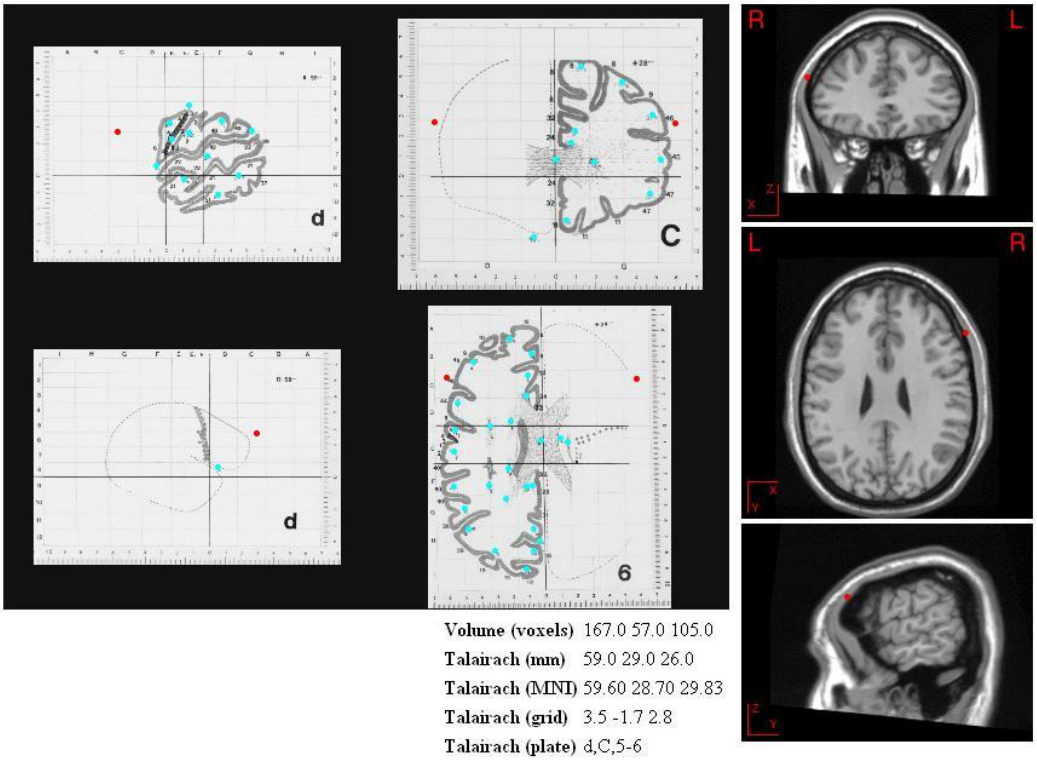
F4 :



Volume (voxels) 150.0 59.0 123.0
Talairach (mm) 42.0 27.0 44.0
Talairach (MNI) 42.42 25.78 49.31
Talairach (grid) 2.5 -1.6 4.8
Talairach (plate) c,C,3-4

Gyrus frontalis medius (GFm)
(7.59 mm)

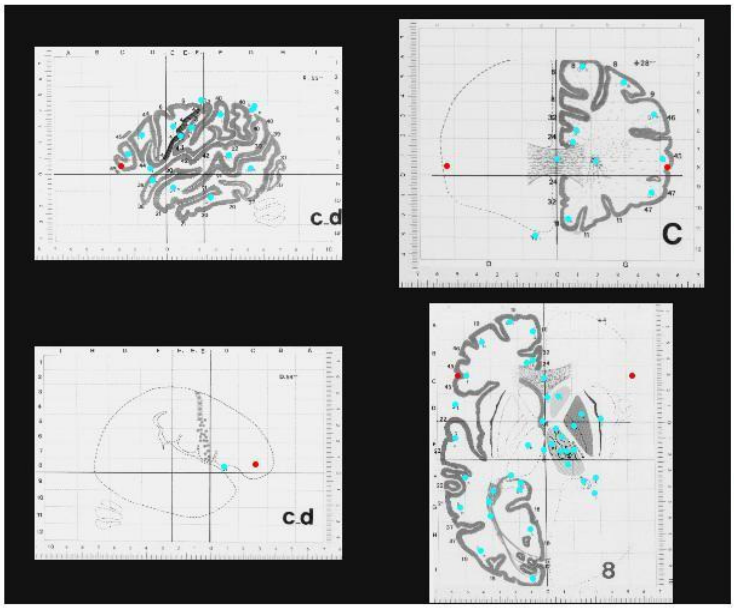
F6 :

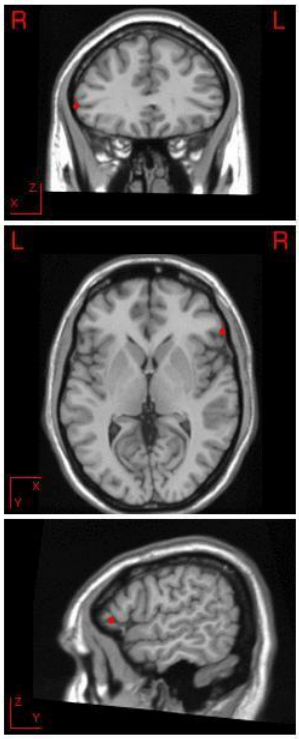


Volume (voxels) 167.0 57.0 105.0
Talairach (mm) 59.0 29.0 26.0
Talairach (MNI) 59.60 28.70 29.83
Talairach (grid) 3.5 -1.7 2.8
Talairach (plate) d,C,5-6

Gyrus frontalis medius (GFm)
(8.12 mm)

F8 :

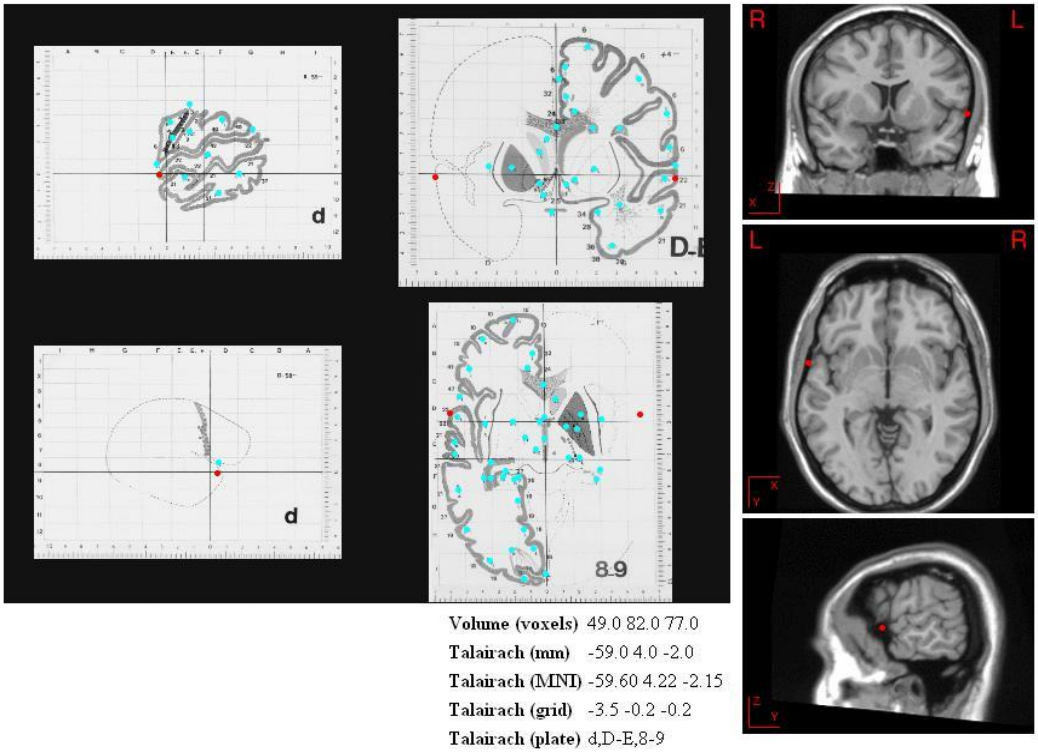




Volume (voxels) 162.0 58.0 83.0
Talairach (mm) 54.0 28.0 4.0
Talairach (MNI) 54.55 28.71 5.83
Talairach (grid) 3.2 -1.6 0.4
Talairach (plate) c-d,C,8

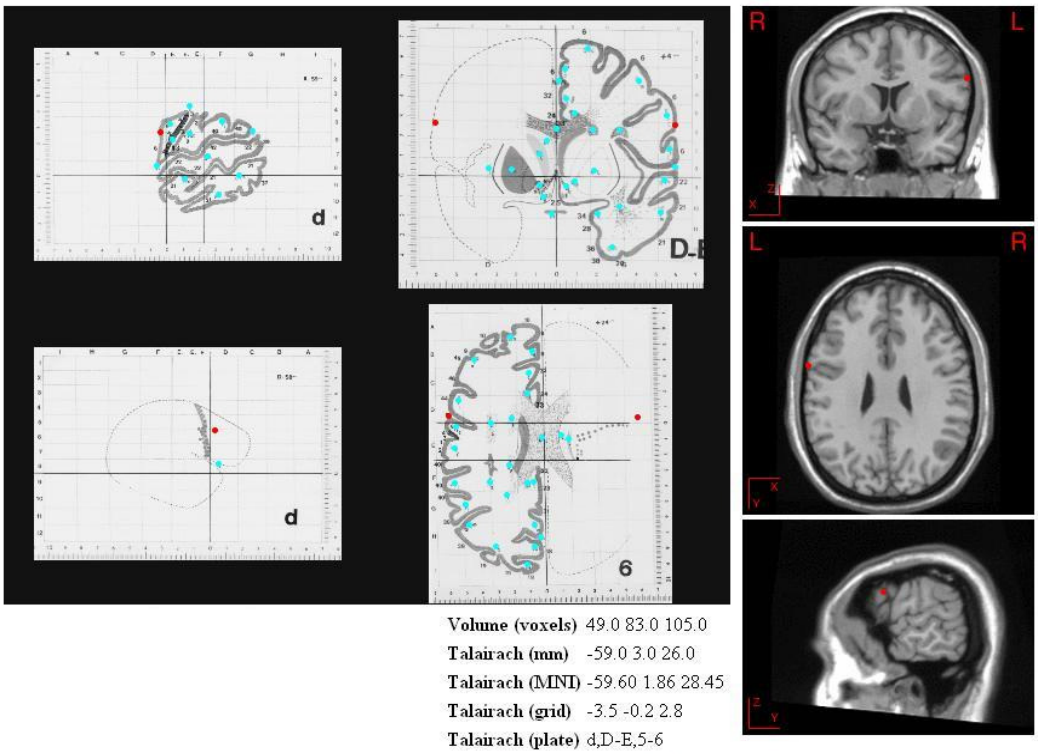
Gyrus frontalis inferior (GFi)
(4.60 mm)

FT7 :



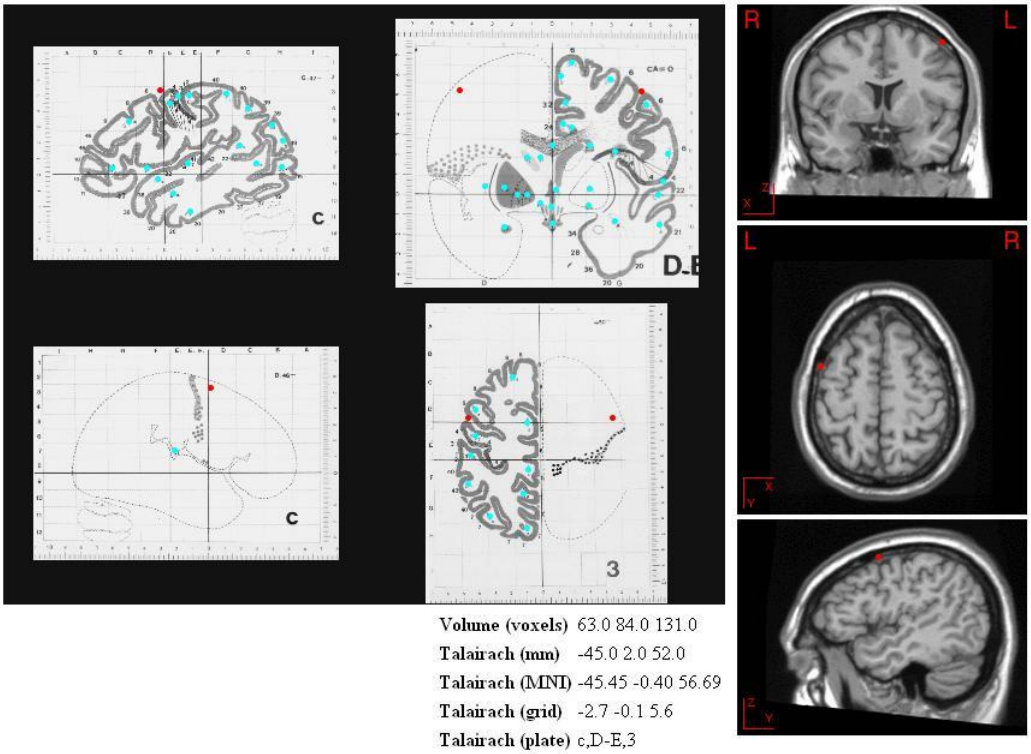
Volume (voxels) 49.0 82.0 77.0
Talairach (mm) -59.0 4.0 -2.0
Talairach (MNI) -59.60 4.22 -2.15
Talairach (grid) -3.5 -0.2 -0.2
Talairach (plate) d,D-E,8-9
Gyrus temporalis superior (GTs)
(5.37 mm)

FC5 :



Volume (voxels) 49.0 83.0 105.0
Talairach (mm) -59.0 3.0 26.0
Talairach (MNI) -59.60 1.86 28.45
Talairach (grid) -3.5 -0.2 2.8
Talairach (plate) d,D-E,5-6
Gyrus precentralis (GPrC)
(6.05 mm)

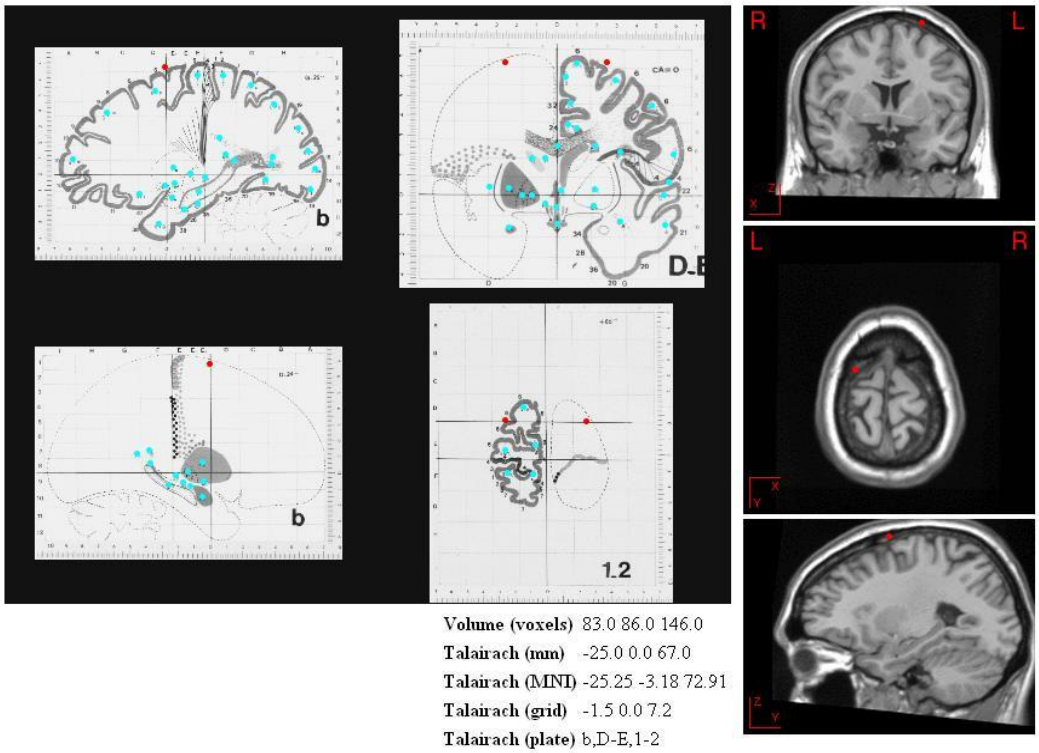
FC3 :



Volume (voxels) 63.0 84.0 131.0
Talairach (mm) -45.0 2.0 52.0
Talairach (MNI) -45.45 -0.40 56.69
Talairach (grid) -2.7 -0.1 5.6
Talairach (plate) c,D-E,3

Gyrus frontalis medius (GFm)
(5.96 mm)

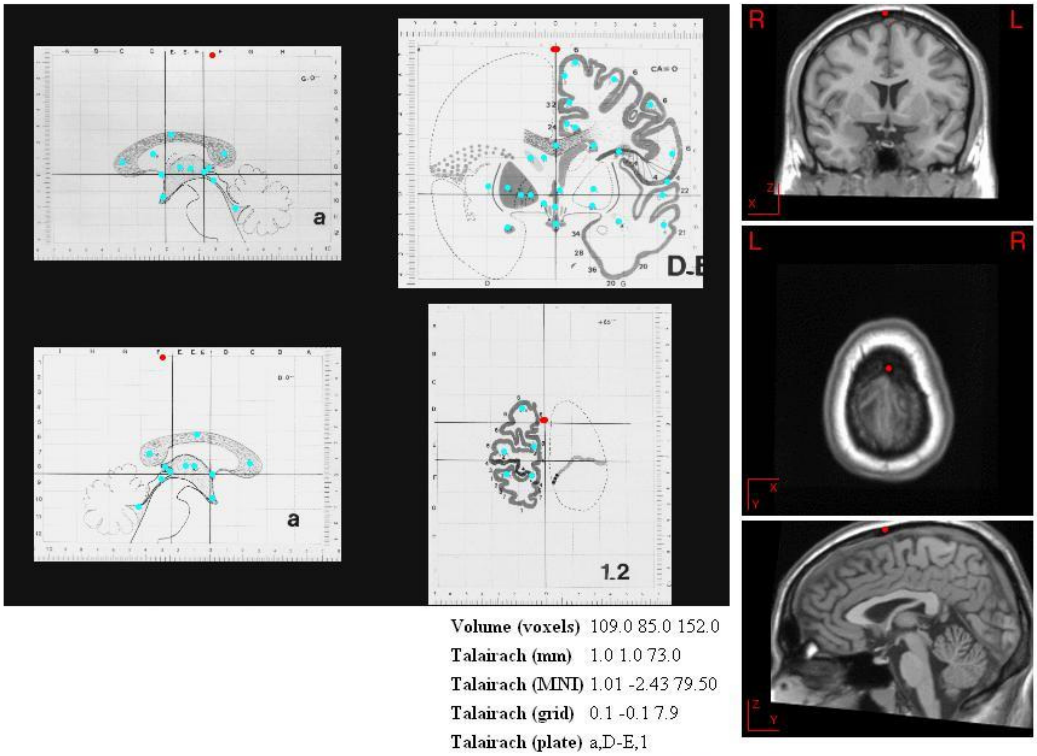
FC1 :



Volume (voxels) 83.0 86.0 146.0
Talairach (mm) -25.0 0.0 67.0
Talairach (MNI) -25.25 -3.18 72.91
Talairach (grid) -1.5 0.0 7.2
Talairach (plate) b,D-E,1-2

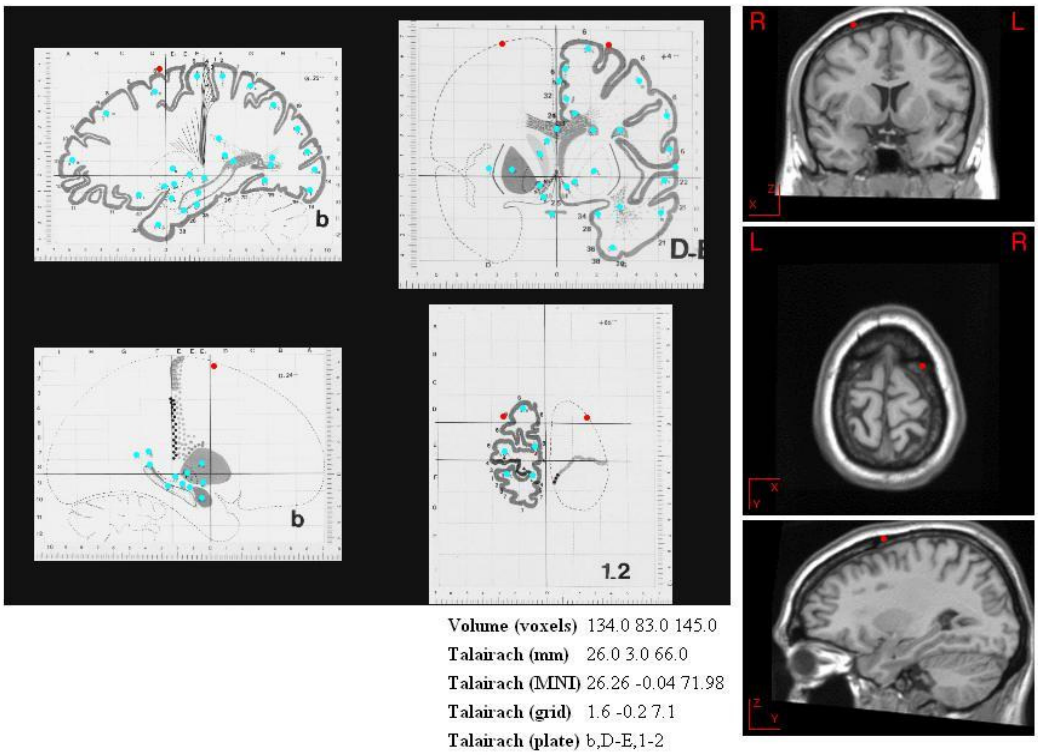
Gyrus frontalis superior (GFs)
(5.16 mm)

FCz :



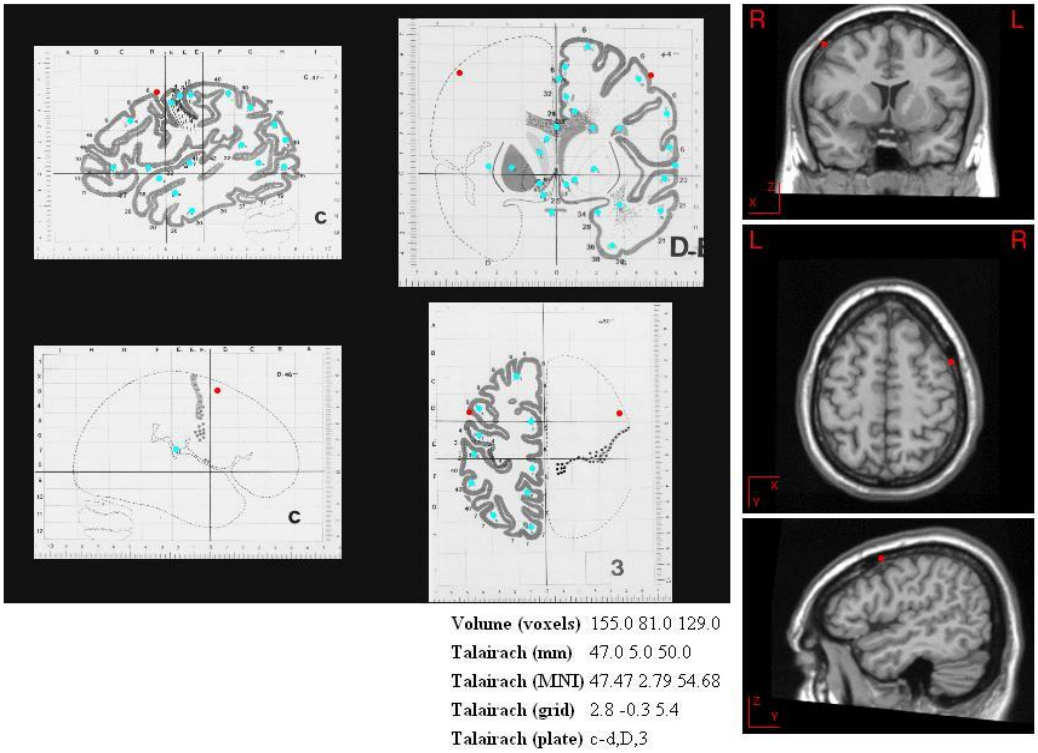
Volume (voxels) 109.0 85.0 152.0
Talairach (mm) 1.0 1.0 73.0
Talairach (MNI) 1.01 -2.43 79.50
Talairach (grid) 0.1 -0.1 7.9
Talairach (plate) a,D-E,1
Gyrus frontalis superior (GFs)
(11.16 mm)

FC2 :



Volume (voxels) 134.0 83.0 145.0
Talairach (mm) 26.0 3.0 66.0
Talairach (MNI) 26.26 -0.04 71.98
Talairach (grid) 1.6 -0.2 7.1
Talairach (plate) b,D-E,1-2
Gyrus frontalis superior (GFs)
(7.42 mm)

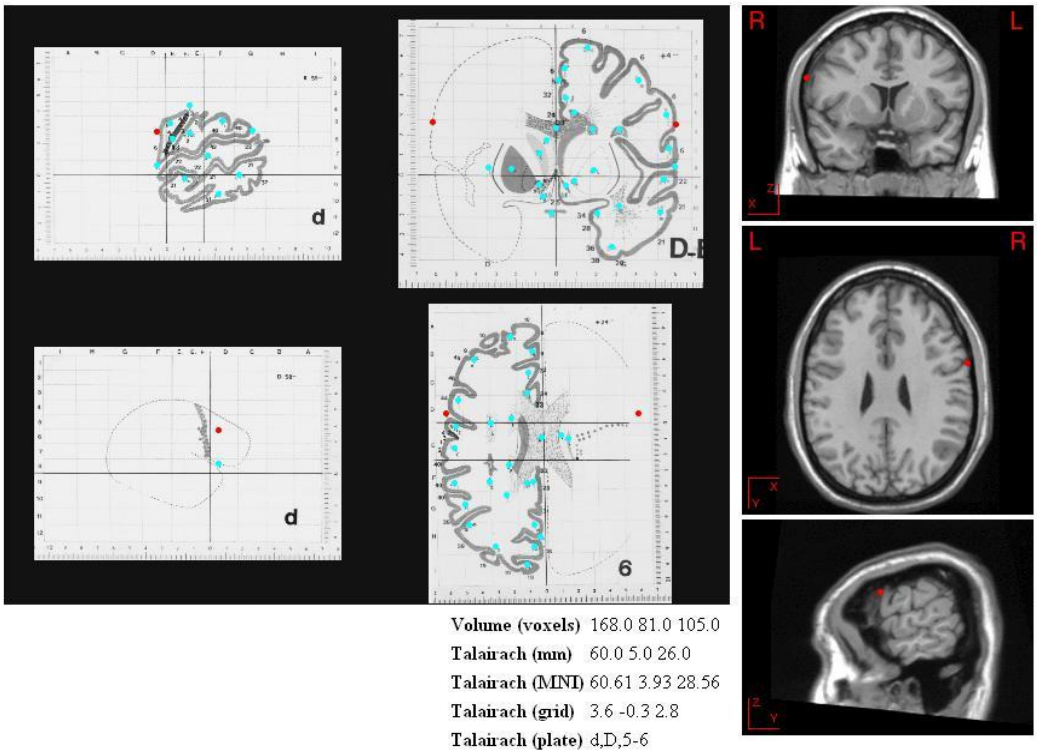
FC4 :



Volume (voxels) 155.0 81.0 129.0
Talairach (mm) 47.0 5.0 50.0
Talairach (MNI) 47.47 2.79 54.68
Talairach (grid) 2.8 -0.3 5.4
Talairach (plate) c-d,D,3

Gyrus frontalis medius (GFm)
(5.13 mm)

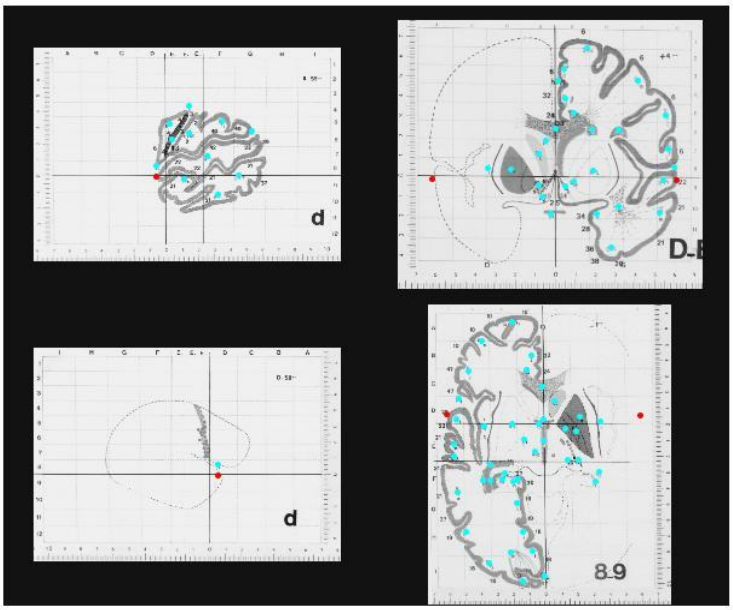
FC6 :

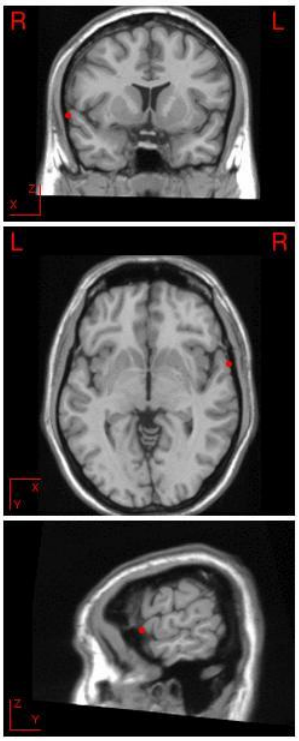


Volume (voxels) 168.0 81.0 105.0
Talairach (mm) 60.0 5.0 26.0
Talairach (MNI) 60.61 3.93 28.56
Talairach (grid) 3.6 -0.3 2.8
Talairach (plate) d,D,5-6

Gyrus precentralis (GPrC)
(6.74 mm)

FT8 :

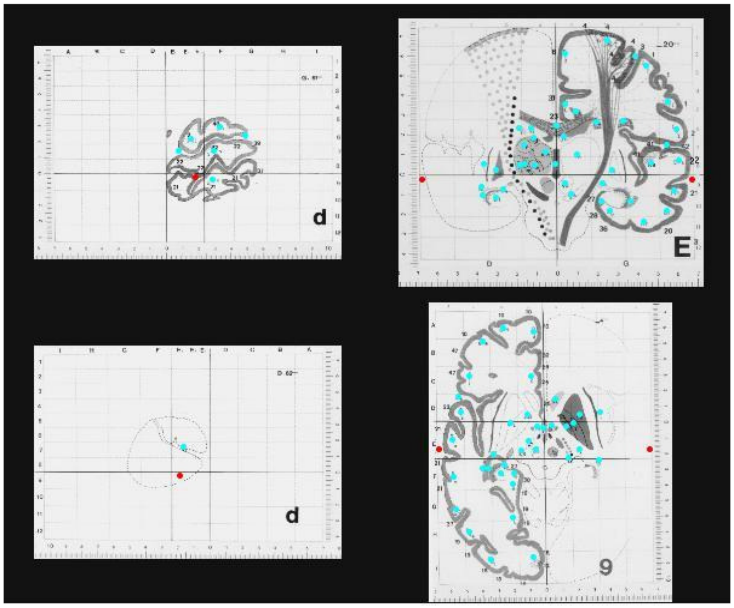


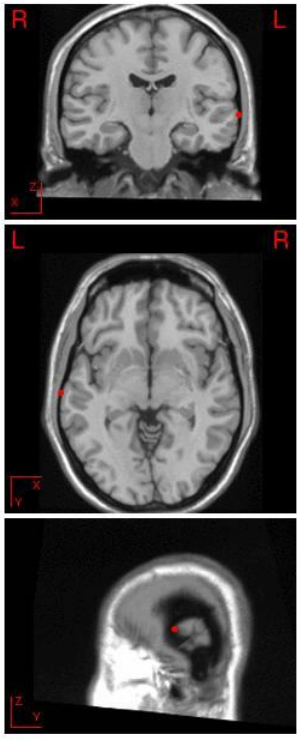


Volume (voxels) 168.0 81.0 77.0
Talairach (mm) 60.0 5.0 -2.0
Talairach (MNI) 60.61 5.25 -2.09
Talairach (grid) 3.6 -0.3 -0.2
Talairach (plate) d,D,8-9

Gyrus temporalis superior (GTs)
(6.49 mm)

T7 (T3) :

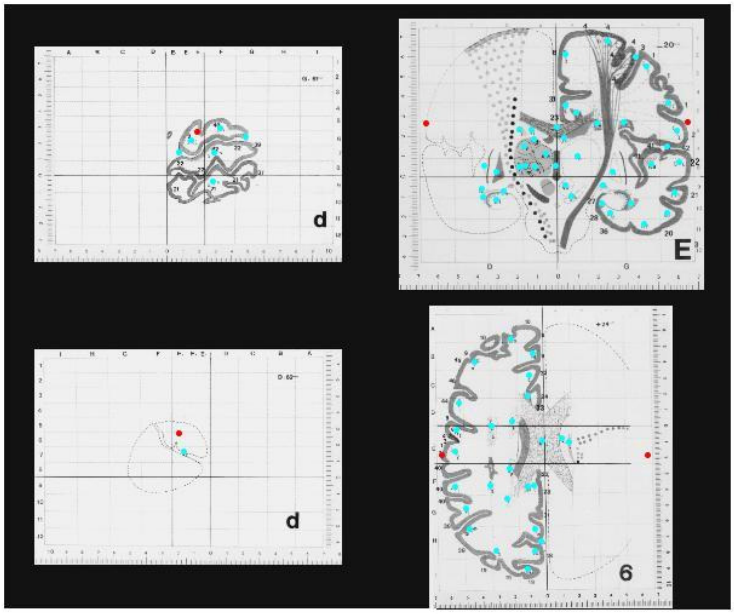


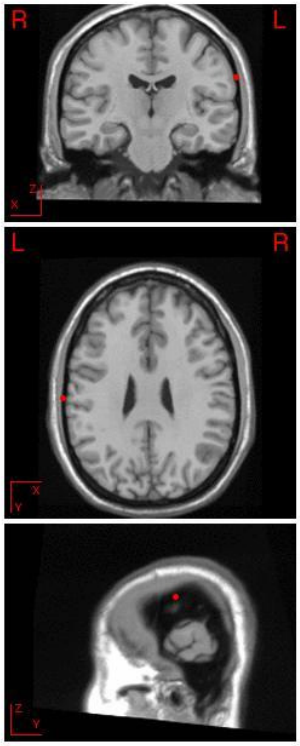


Volume (voxels) 42.0 104.0 76.0
Talairach (mm) -66.0 -18.0 -3.0
Talairach (MNI) -66.67 -18.45 -4.62
Talairach (grid) -3.9 2.3 -0.3
Talairach (plate) d,E3,9

Gyrus temporalis medius (GTm)
(9.44 mm)

C5 :

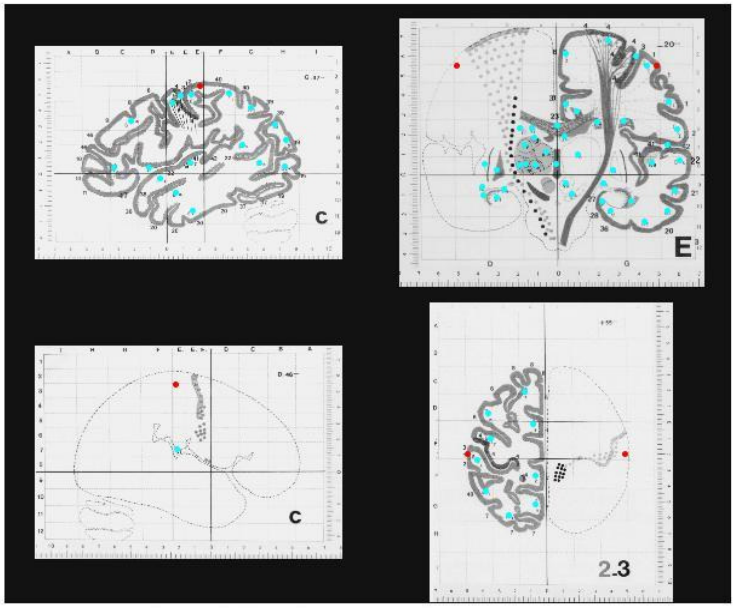


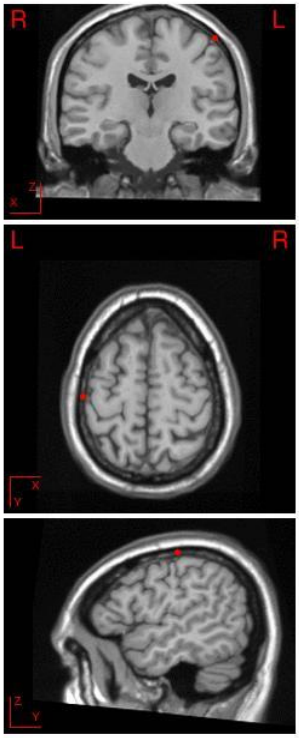


Volume (voxels) 44.0 105.0 105.0
Talairach (mm) -64.0 -19.0 26.0
Talairach (MNI) -64.65 -20.85 27.29
Talairach (grid) -3.8 2.5 2.8
Talairach (plate) d,E3,5-6

Gyrus postcentralis (GPoC)
(6.74 mm)

C3 :

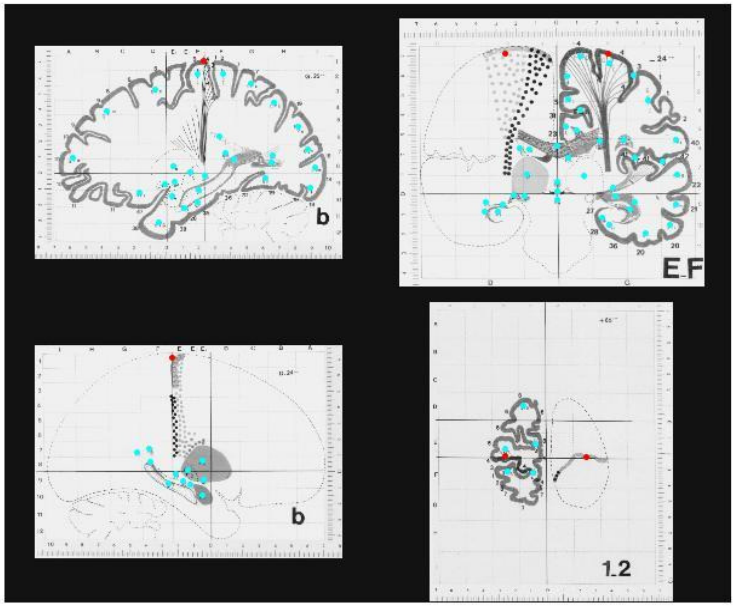


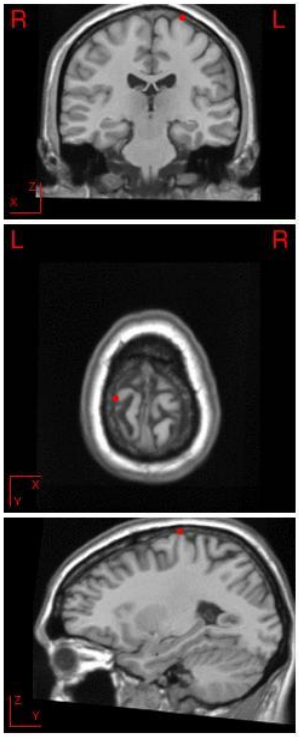


Volume (voxels) 59.0 107.0 133.0
Talairach (mm) -49.0 -21.0 54.0
Talairach (MNI) -49.49 -24.24 57.66
Talairach (grid) -2.9 2.7 5.8
Talairach (plate) c-d,E3,2-3

Gyrus postcentralis (GPoC)
(4.88 mm)

C1 :

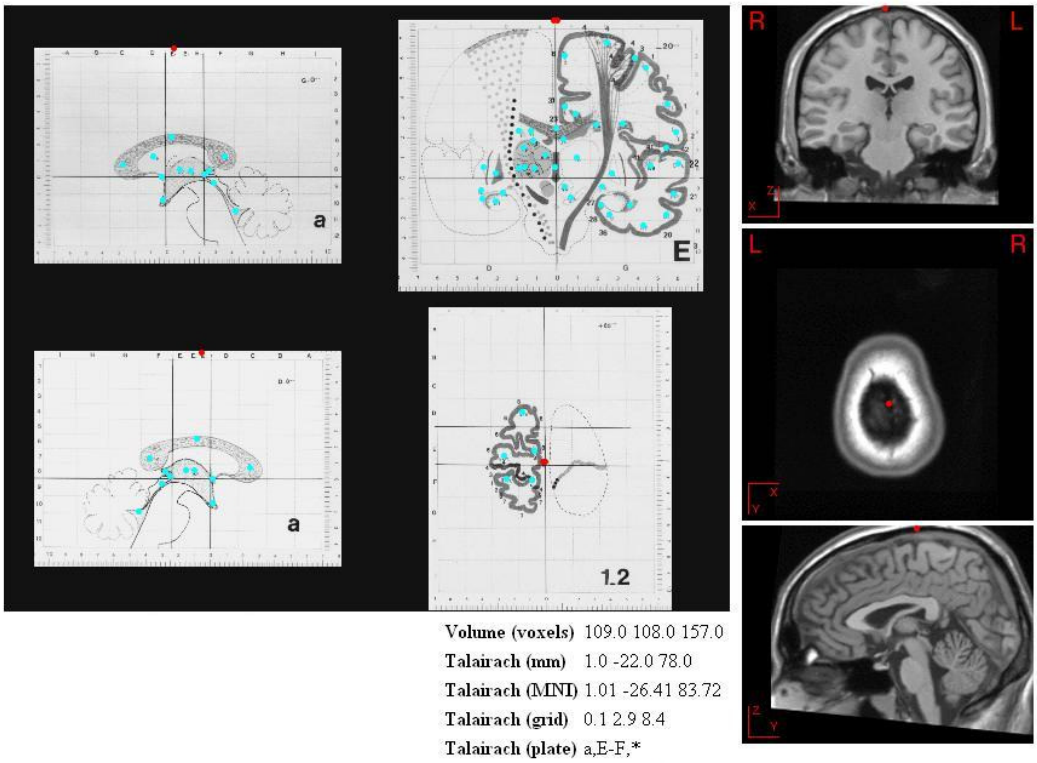




Volume (voxels) 83.0 109.0 149.0
Talairach (mm) -25.0 -23.0 70.0
Talairach (MNI) -25.25 -27.06 74.96
Talairach (grid) -1.5 3.0 7.6
Talairach (plate) b,E-F,1

Gyrus precentralis (GPrC)
(4.40 mm)

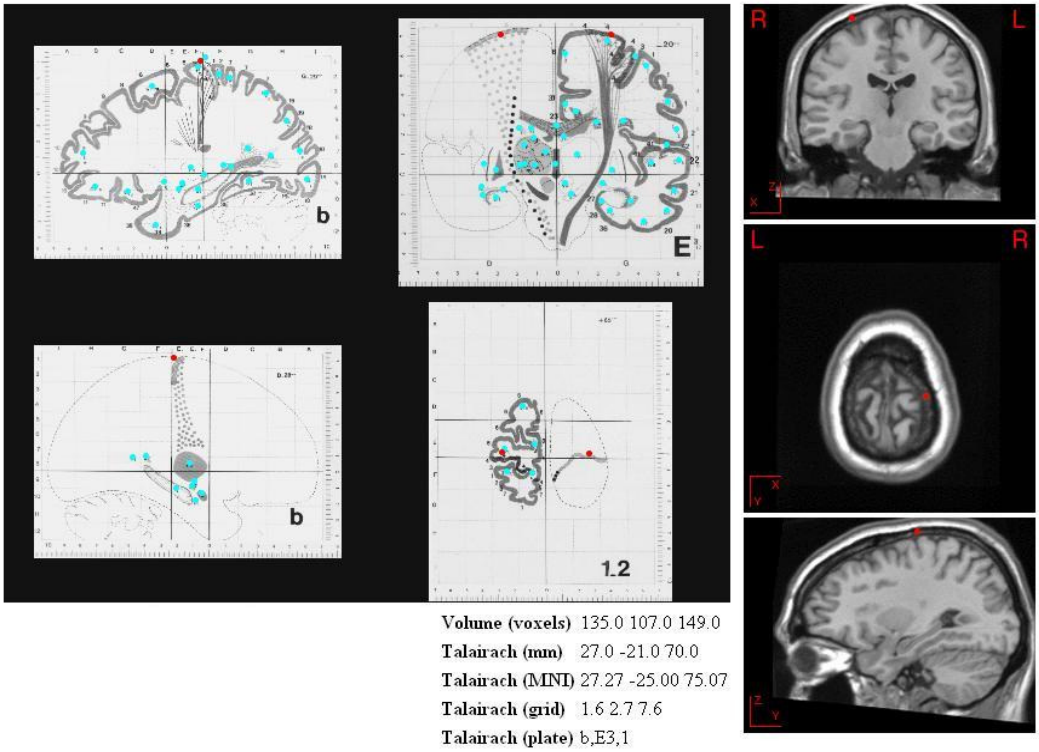
Cz :



Volume (voxels) 109.0 108.0 157.0
Talairach (mm) 1.0 -22.0 78.0
Talairach (MNI) 1.01 -26.41 83.72
Talairach (grid) 0.1 2.9 8.4
Talairach (plate) a,E-F,*

Gyrus precentralis (GPrC)
(14.20 mm)

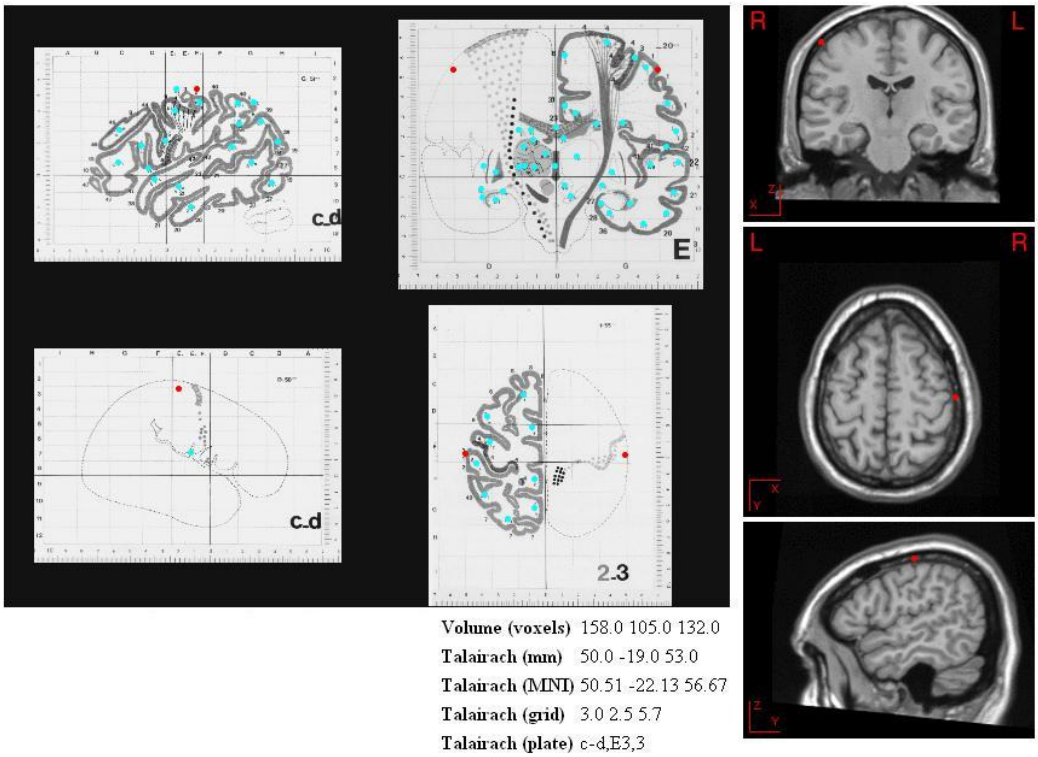
C2 :



Volume (voxels) 135.0 107.0 149.0
Talairach (mm) 27.0 -21.0 70.0
Talairach (MNI) 27.27 -25.00 75.07
Talairach (grid) 1.6 2.7 7.6
Talairach (plate) b,E3,1

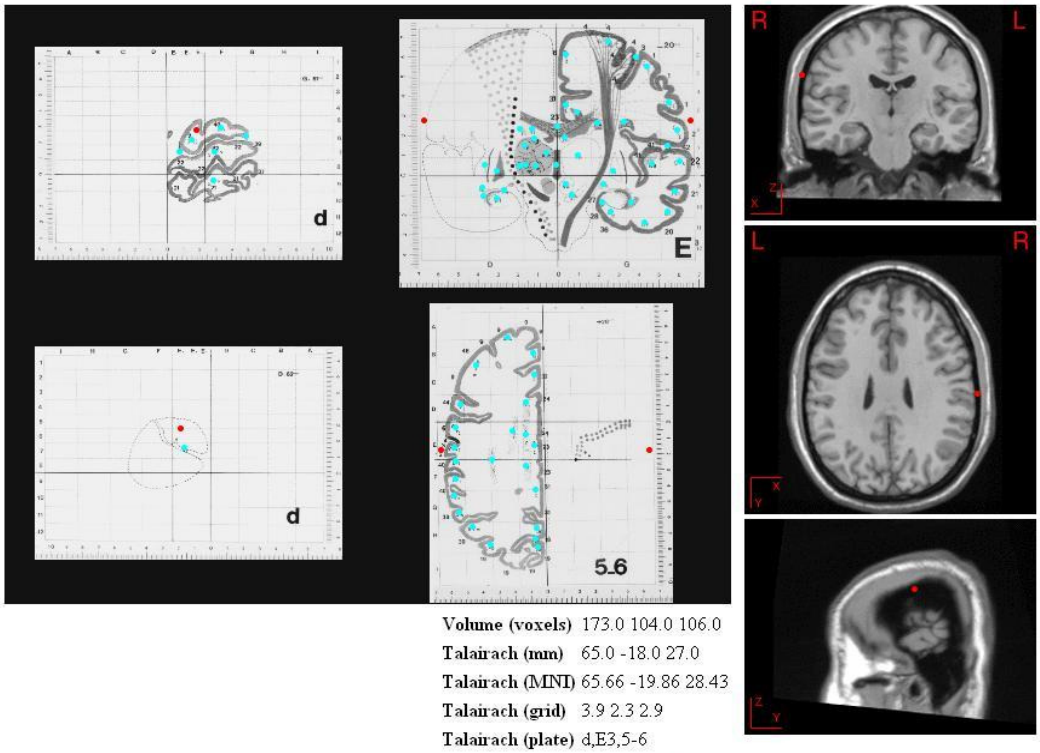
Gyrus precentralis (GPrC)
(3.78 mm)

C4 :



Volume (voxels) 158.0 105.0 132.0
Talairach (mm) 50.0 -19.0 53.0
Talairach (MNI) 50.51 -22.13 56.67
Talairach (grid) 3.0 2.5 5.7
Talairach (plate) c-d,E3,3
Gyrus postcentralis (GPoC)
(4.17 mm)

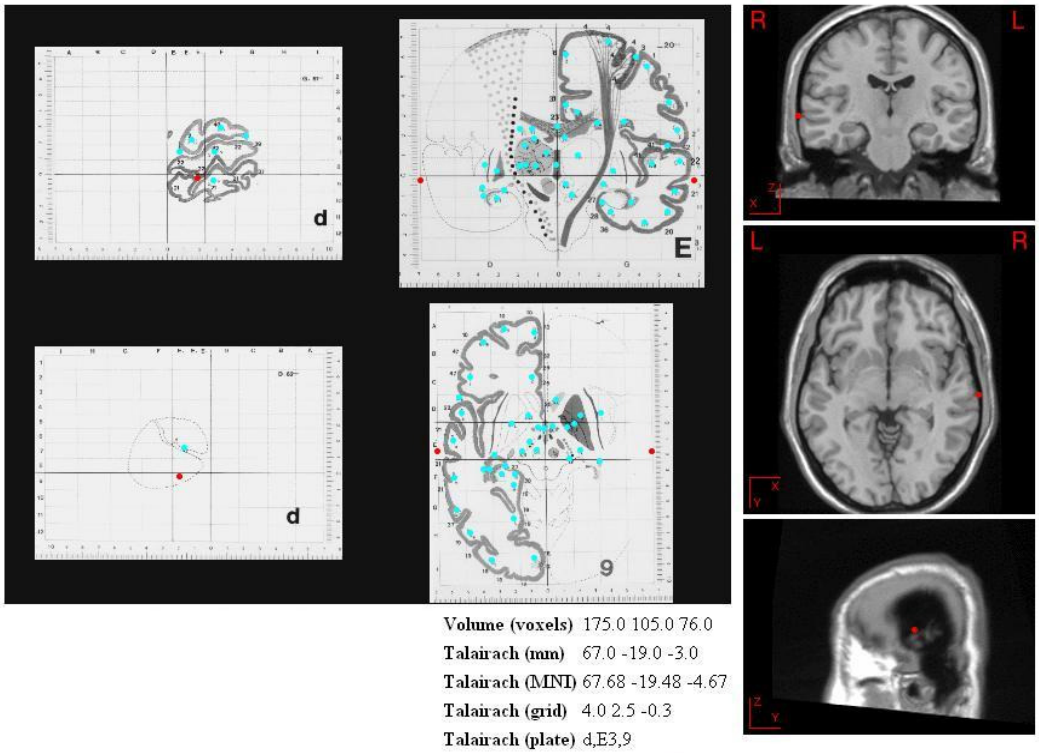
C6 :



Volume (voxels) 173.0 104.0 106.0
Talairach (mm) 65.0 -18.0 27.0
Talairach (MNI) 65.66 -19.86 28.43
Talairach (grid) 3.9 2.3 2.9
Talairach (plate) d,E3,5-6
Gyrus postcentralis (GPoC)
(7.18 mm)

.

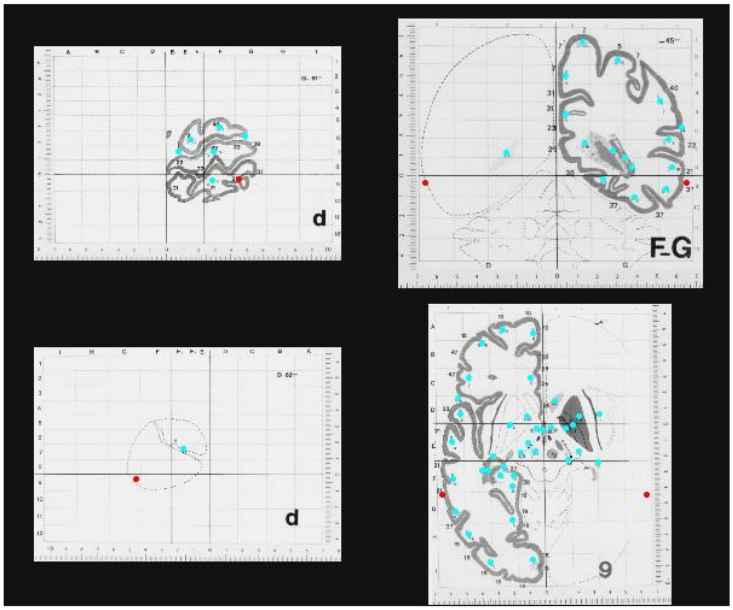
T8 (T4) :

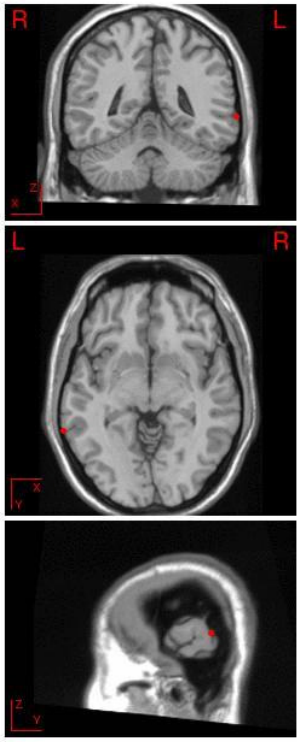


Volume (voxels) 175.0 105.0 76.0
Talairach (mm) 67.0 -19.0 -3.0
Talairach (MNI) 67.68 -19.48 -4.67
Talairach (grid) 4.0 2.5 -0.3
Talairach (plate) d,E3,9

Gyrus temporalis medius (GTm)
(10.85 mm)

TP7 :

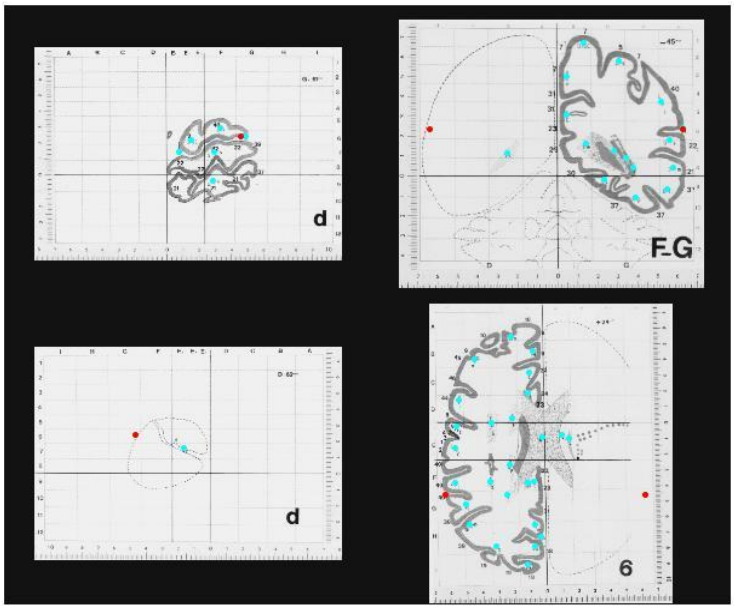


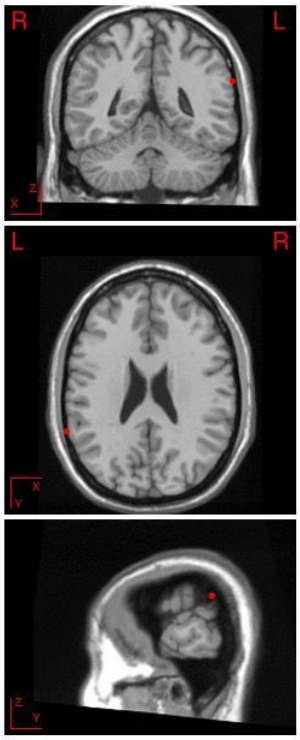


Volume (voxels) 44.0 131.0 75.0
Talairach (mm) -64.0 -45.0 -4.0
Talairach (MNI) -64.65 -46.28 -7.37
Talairach (grid) -3.8 4.1 -0.4
Talairach (plate) d,F-G,9

Gyrus temporalis medius (GTm)
(5.99 mm)

CP5 :

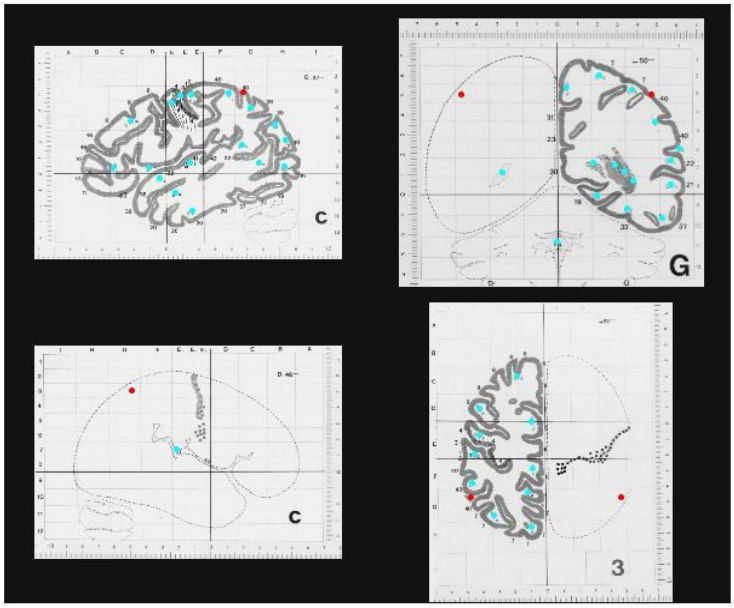


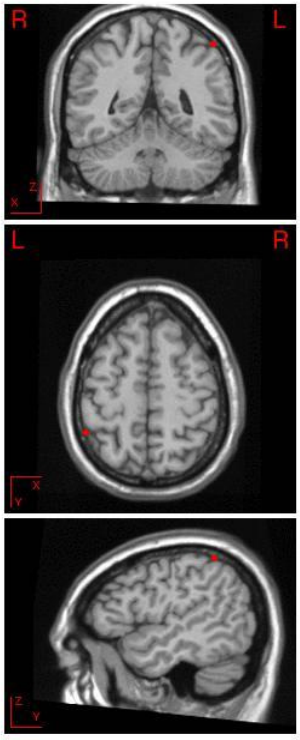


Volume (voxels) 46.0 132.0 102.0
Talairach (mm) -62.0 -46.0 23.0
Talairach (MNI) -62.63 -48.57 22.60
Talairach (grid) -3.7 4.1 2.5
Talairach (plate) d,F-G,6

Sulcus lateralis cerebri (Sl)
(1.02 mm)

CP3 :

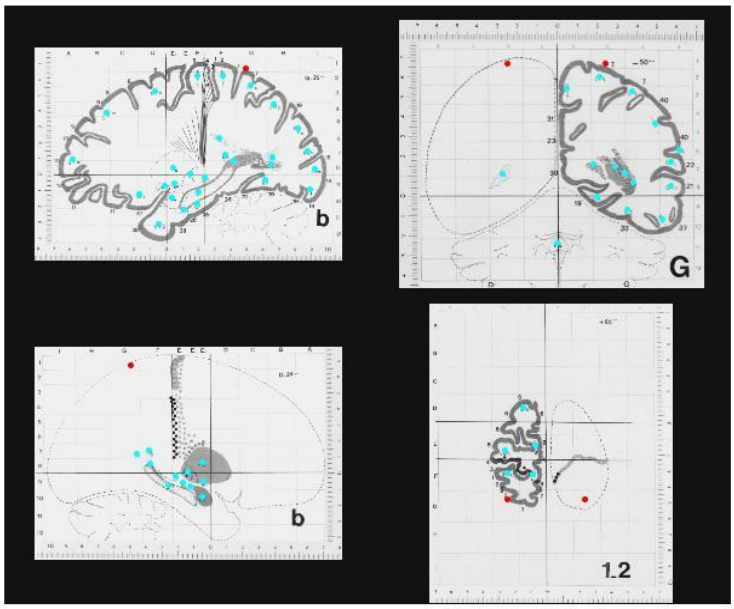


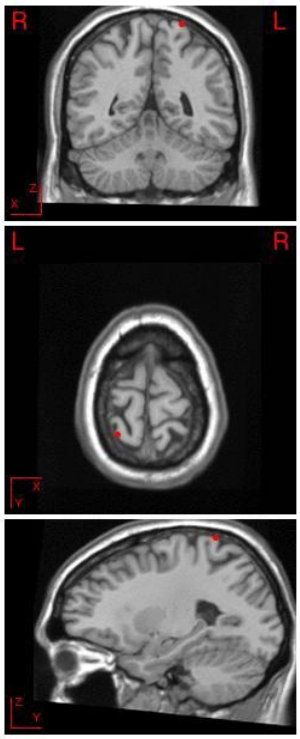


Volume (voxels) 61.0 134.0 129.0
Talairach (mm) -47.0 -48.0 50.0
Talairach (MNI) -47.47 -51.92 51.88
Talairach (grid) -2.8 4.2 5.4
Talairach (plate) c-d,F-G,3

Lobulus parietalis inferior (LPi)
(7.47 mm)

CP1 :

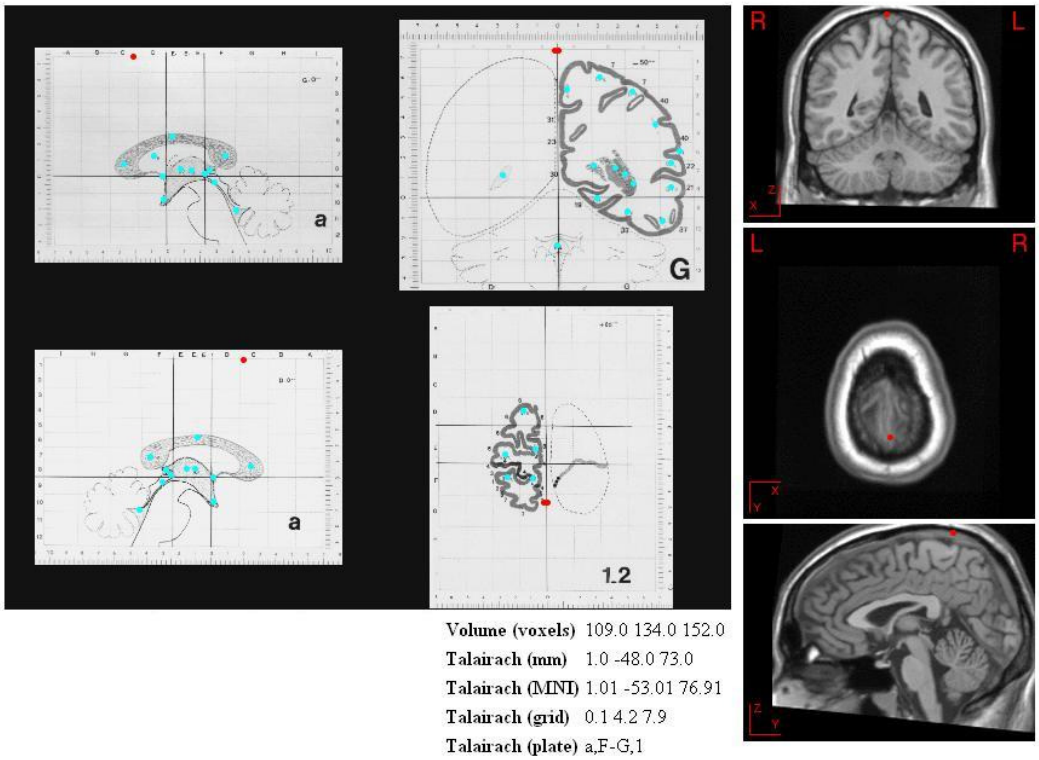




Volume (voxels) 84.0 135.0 145.0
Talairach (mm) -24.0 -49.0 66.0
Talairach (MNI) -24.24 -53.71 69.24
Talairach (grid) -1.4 4.3 7.1
Talairach (plate) b,G,1-2

Lobulus parietalis superior (LPs)
(6.75 mm)

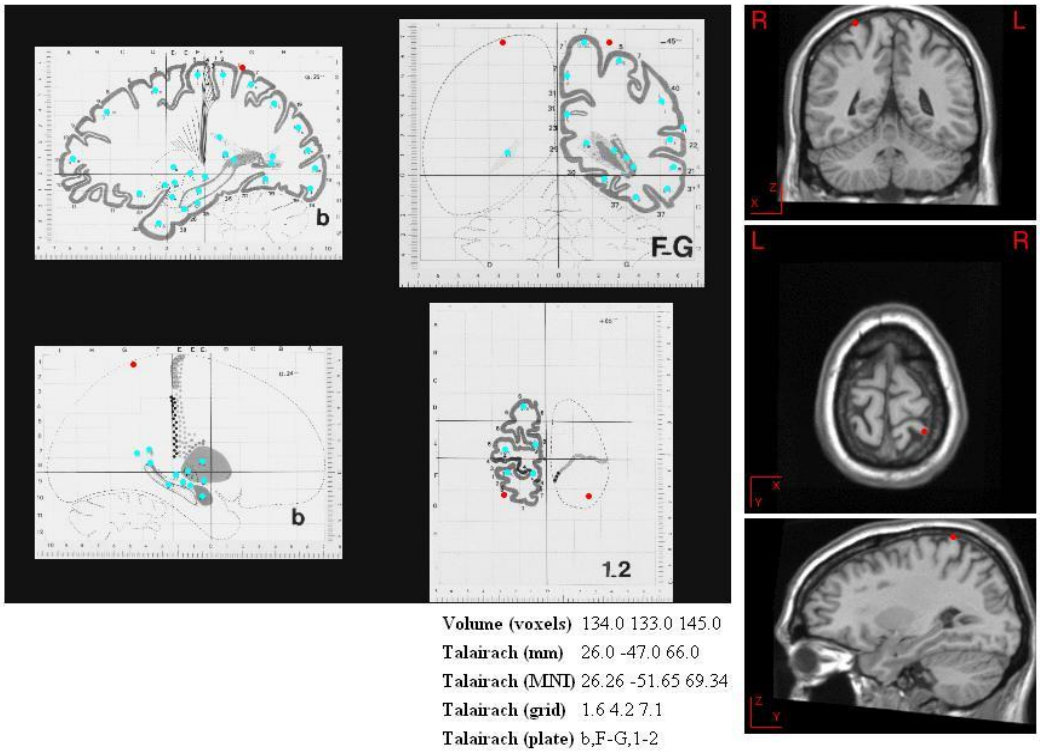
CPz :



Volume (voxels) 109.0 134.0 152.0
Talairach (mm) 1.0 -48.0 73.0
Talairach (MNI) 1.01 -53.01 76.91
Talairach (grid) 0.1 4.2 7.9
Talairach (plate) a,F-G,1

Gyrus postcentralis (GPoC)
(11.62 mm)

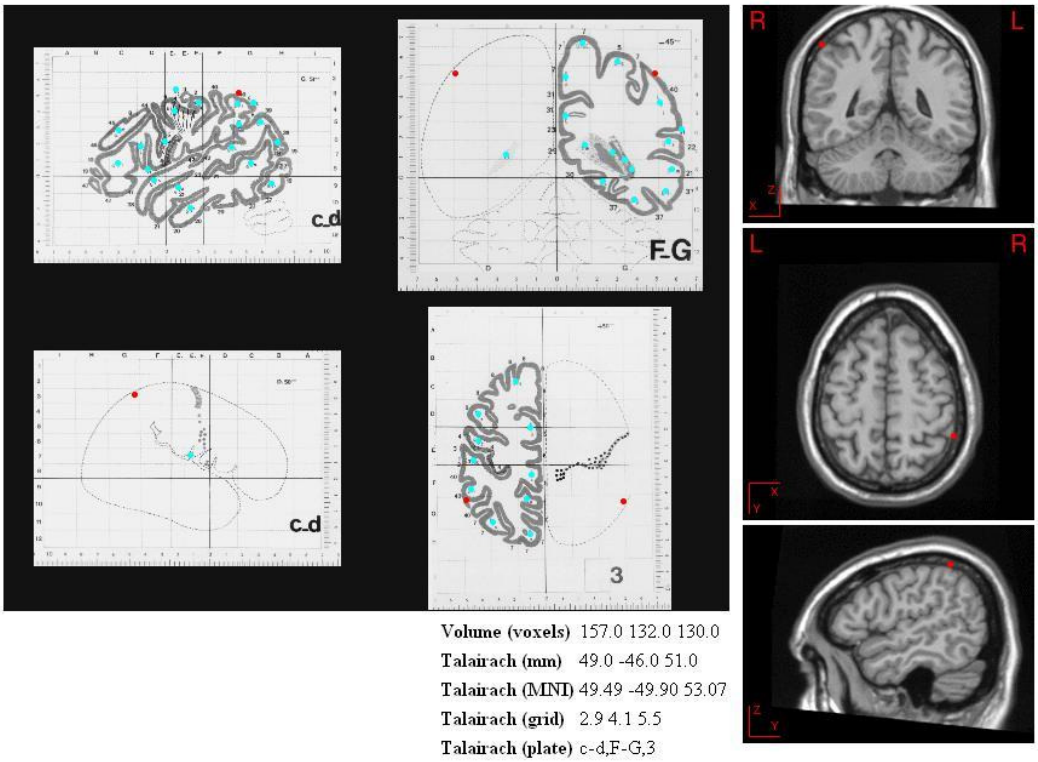
CP2 :



Volume (voxels) 134.0 133.0 145.0
Talairach (mm) 26.0 -47.0 66.0
Talairach (MNI) 26.26 -51.65 69.34
Talairach (grid) 1.6 4.2 7.1
Talairach (plate) b,F-G,1-2

Lobulus parietalis superior (LPs)
(6.53 mm)

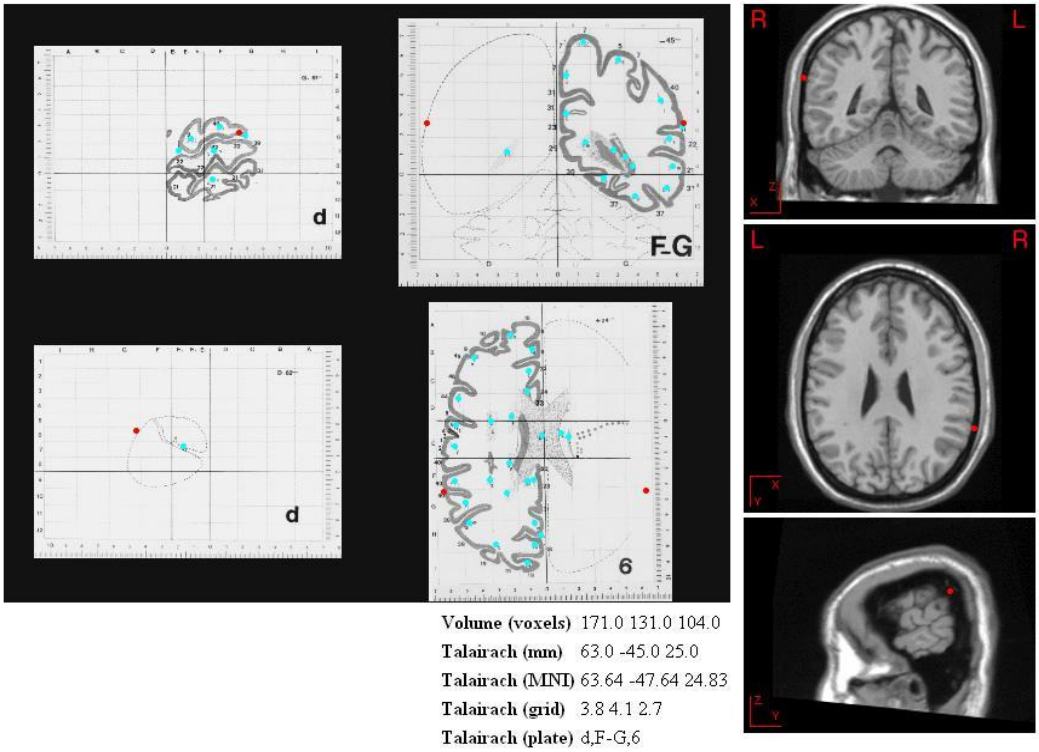
CP4 :



Volume (voxels) 157.0 132.0 130.0
Talairach (mm) 49.0 -46.0 51.0
Talairach (MNI) 49.49 -49.90 53.07
Talairach (grid) 2.9 4.1 5.5
Talairach (plate) c-d,F-G,3

Lobulus parietalis inferior (LPi)
(7.03 mm)

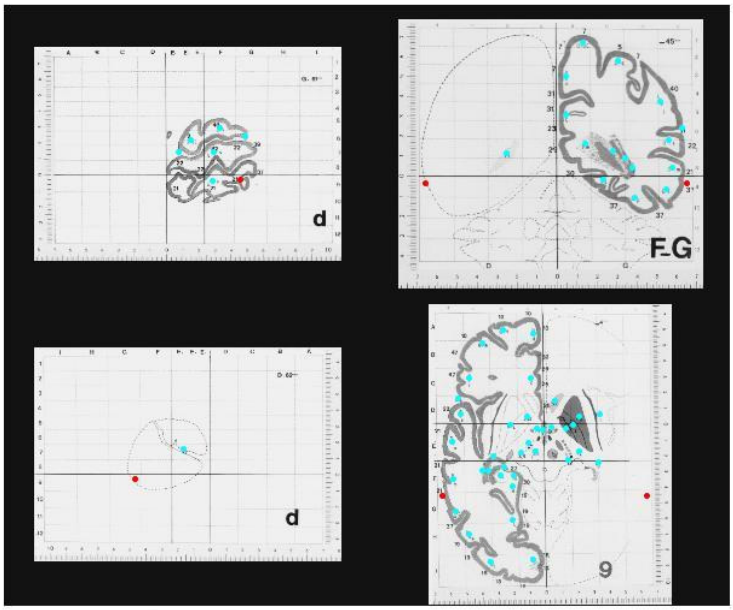
CP6 :

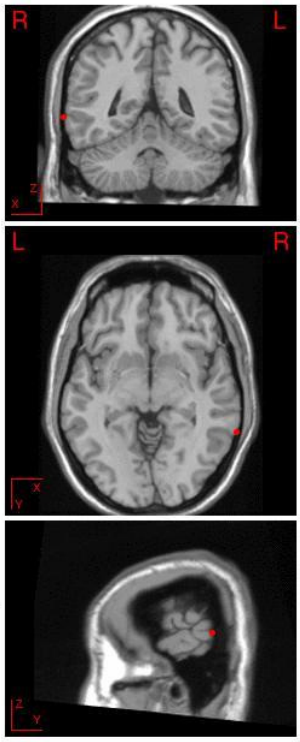


Volume (voxels) 171.0 131.0 104.0
Talairach (mm) 63.0 -45.0 25.0
Talairach (MNI) 63.64 -47.64 24.83
Talairach (grid) 3.8 4.1 2.7
Talairach (plate) d,F-G,6

Sulcus lateralis cerebri (Sl)
(2.07 mm)

TP8 :

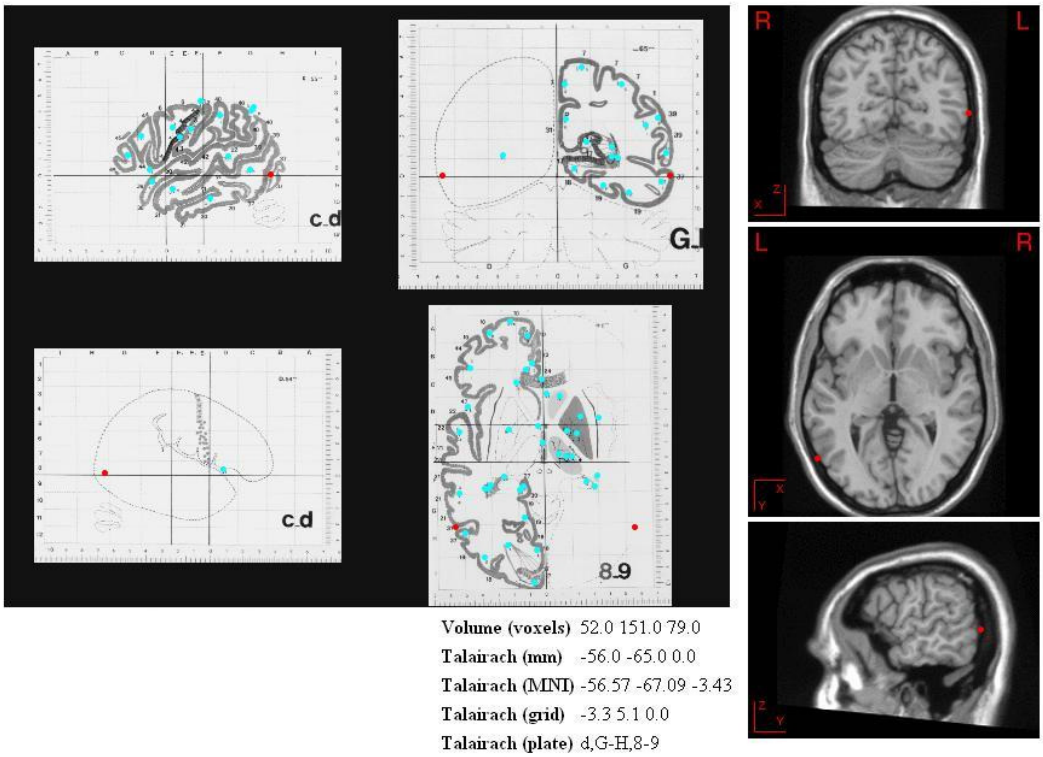




Volume (voxels) 172.0 132.0 75.0
Talairach (mm) 64.0 -46.0 -4.0
Talairach (MNI) 64.65 -47.31 -7.43
Talairach (grid) 3.8 4.1 -0.4
Talairach (plate) d,F-G,9

Gyrus temporalis medius (GTm)
(5.94 mm)

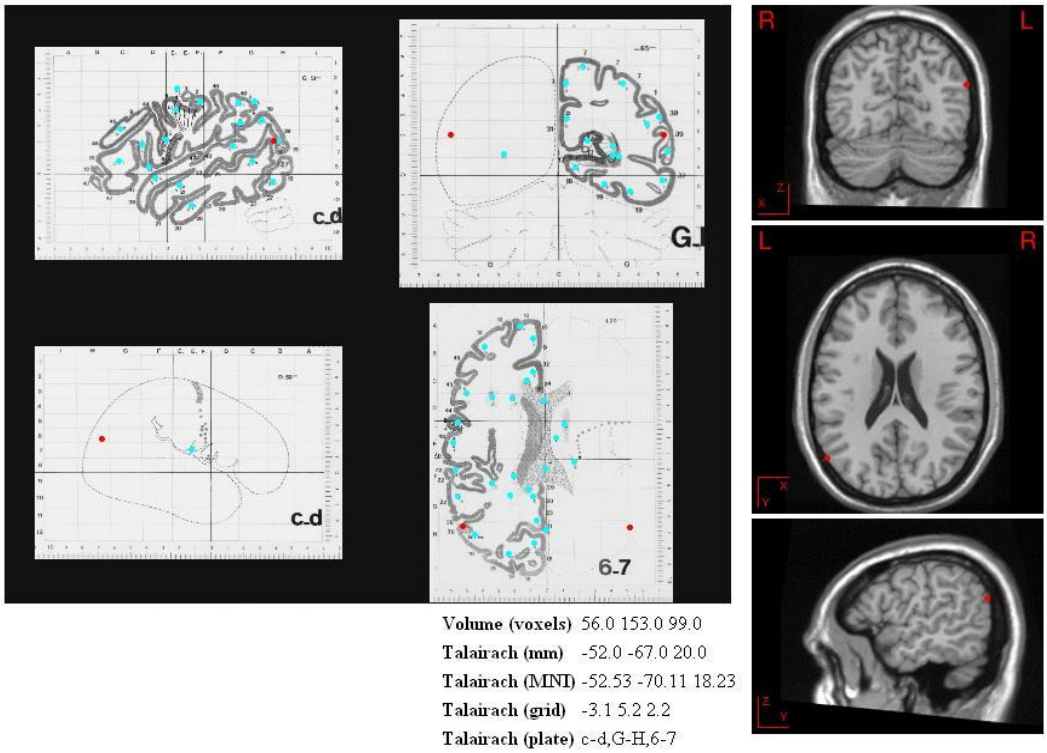
P7 (T5) :



Volume (voxels) 52.0 151.0 79.0
Talairach (mm) -56.0 -65.0 0.0
Talairach (MNI) -56.57 -67.09 -3.43
Talairach (grid) -3.3 5.1 0.0
Talairach (plate) d,G-H,8-9

Gyrus temporalis inferior (GTi)
(5.20 mm)

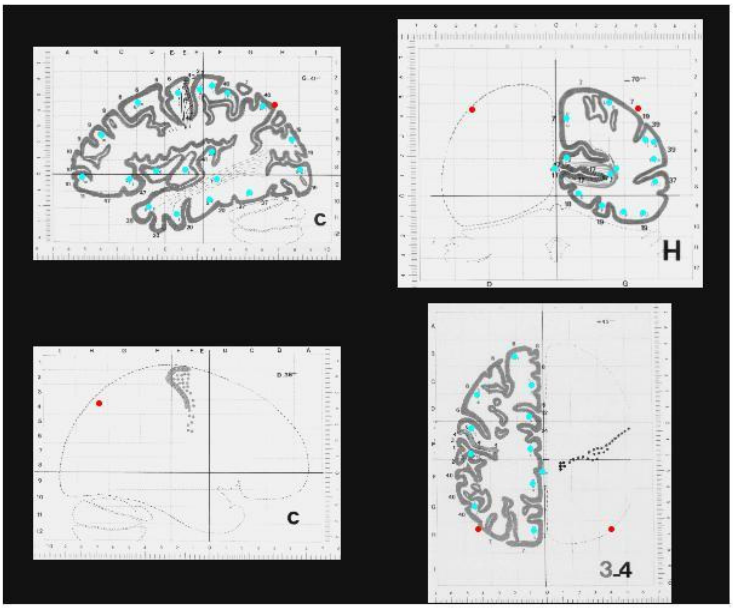
P5 :

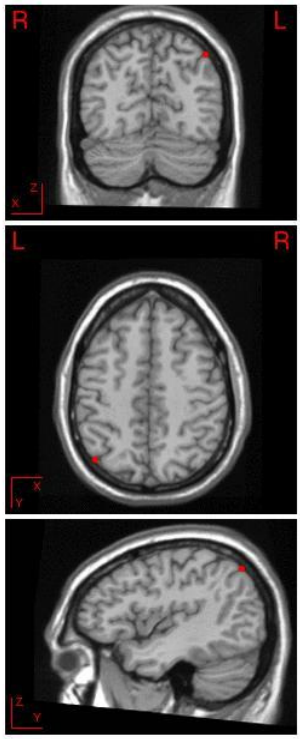


Volume (voxels) 56.0 153.0 99.0
Talairach (mm) -52.0 -67.0 20.0
Talairach (MNI) -52.53 -70.11 18.23
Talairach (grid) -3.1 5.2 2.2
Talairach (plate) c-d,G-H,6-7

Gyrus occipitalis medius (GOm)
(3.33 mm)

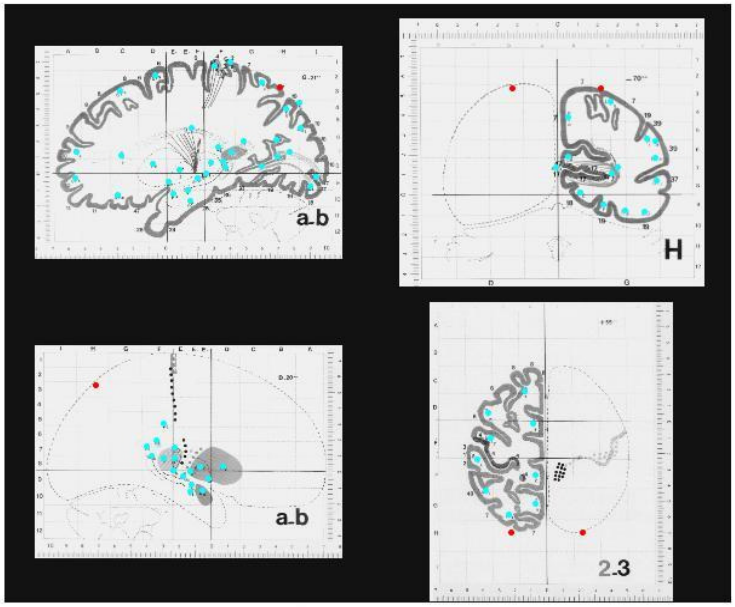
P3 :

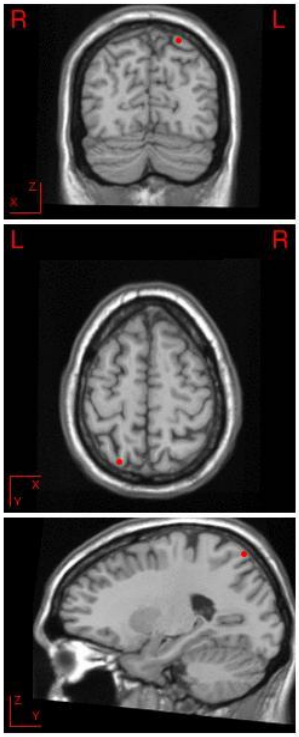




Volume (voxels) 67.0 154.0 122.0
Talairach (mm) -41.0 -68.0 43.0
Talairach (MNI) -41.41 -72.23 43.21
Talairach (grid) -2.4 5.2 4.6
Talairach (plate) c,G-H,4
Lobulus parietalis inferior (LPi)
(7.72 mm)

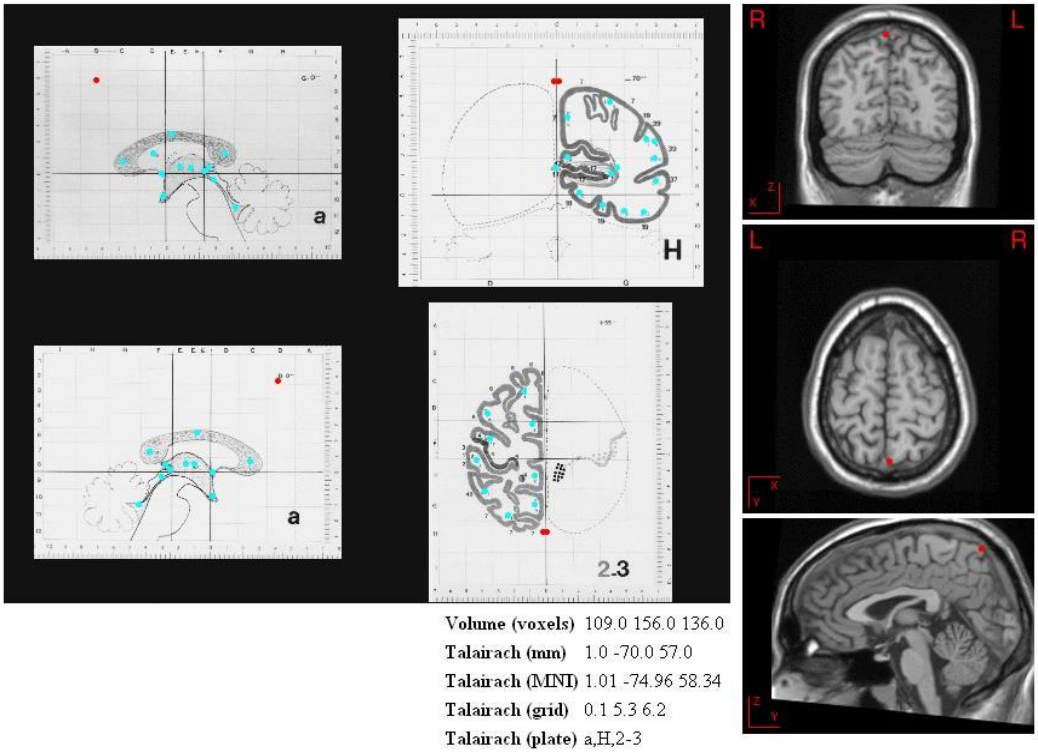
P1 :





Volume (voxels) 86.0 157.0 132.0
Talairach (mm) -22.0 -71.0 53.0
Talairach (MNI) -22.22 -75.80 53.93
Talairach (grid) -1.3 5.4 5.7
Talairach (plate) b,H,3
Lobulus parietalis superior (LPs)
(8.07 mm)

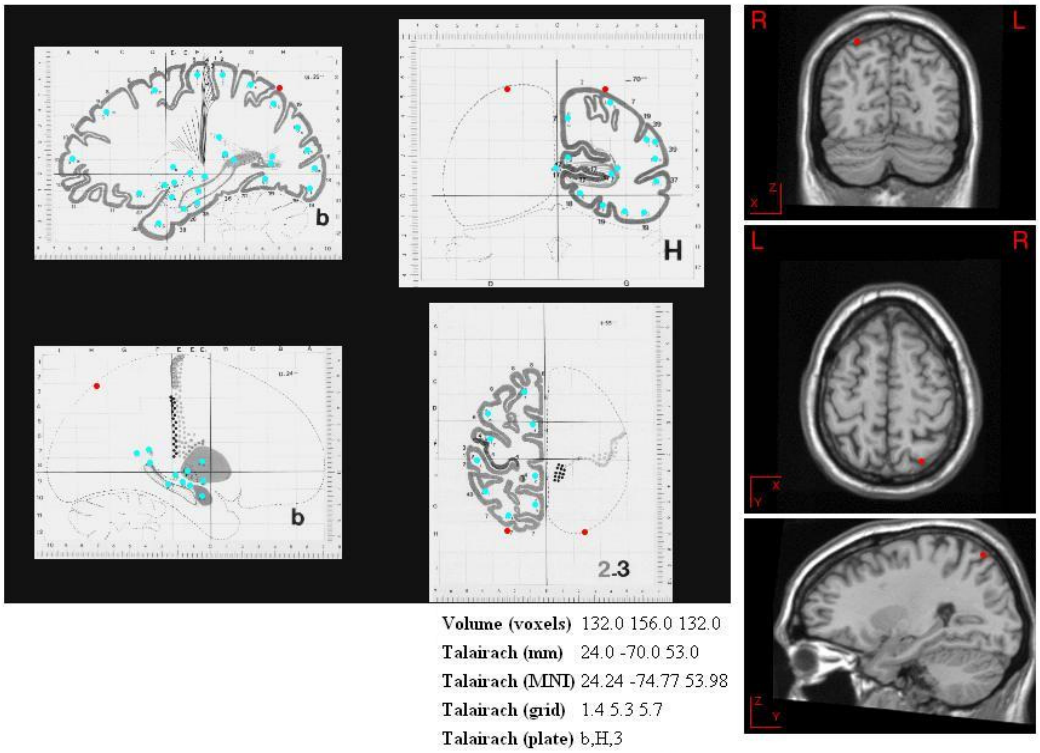
Pz :



Volume (voxels) 109.0 156.0 136.0
Talairach (mm) 1.0 -70.0 57.0
Talairach (MNI) 1.01 -74.96 58.34
Talairach (grid) 0.1 5.3 6.2
Talairach (plate) a,H,2-3

Precuneus (PCu)
(10.54 mm)

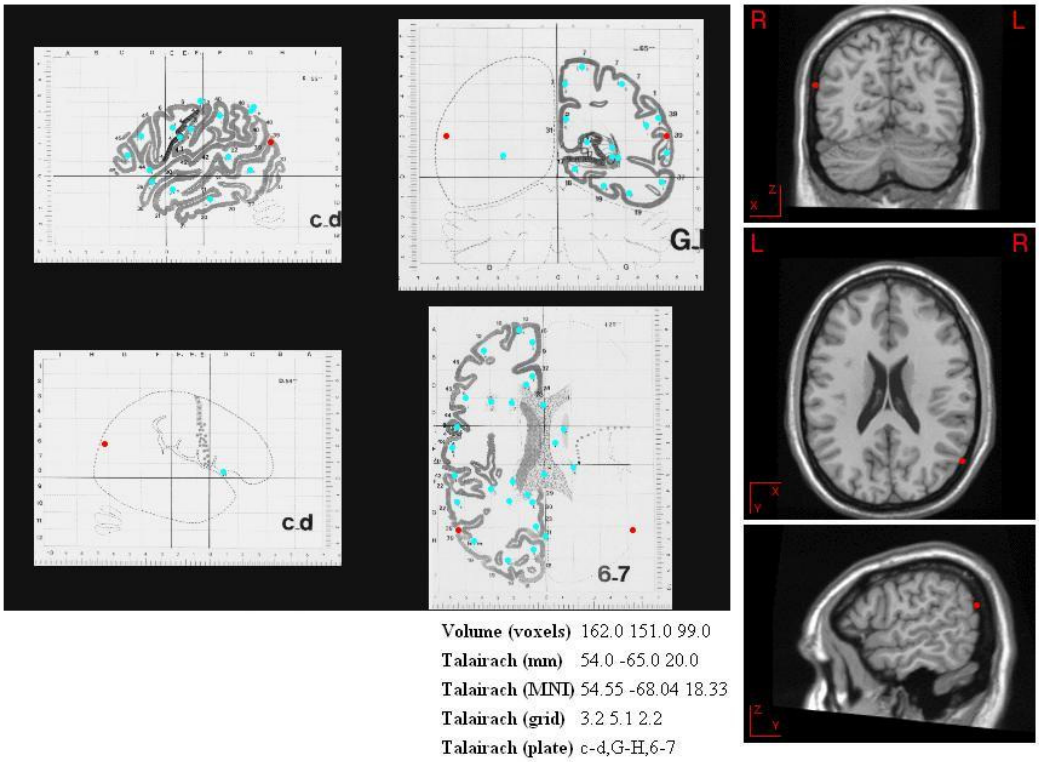
P2 :



Volume (voxels) 132.0 156.0 132.0
Talairach (mm) 24.0 -70.0 53.0
Talairach (MNI) 24.24 -74.77 53.98
Talairach (grid) 1.4 5.3 5.7
Talairach (plate) b,H,3

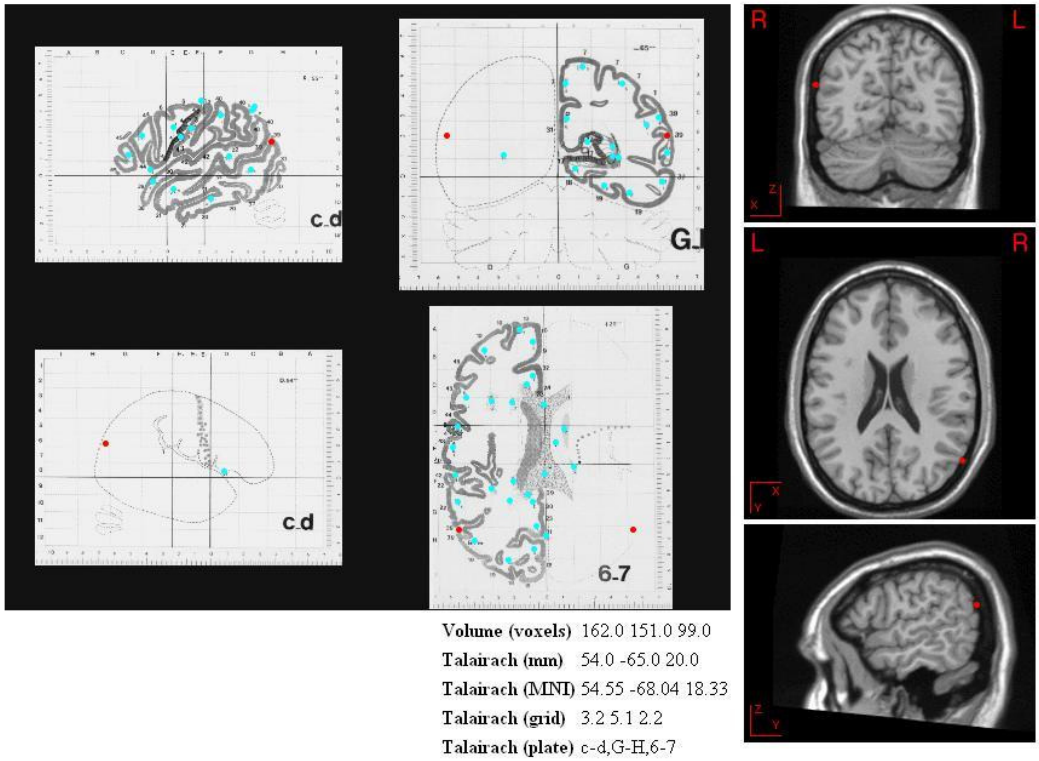
Lobulus parietalis superior (LPs)
(7.13 mm)

P4 :



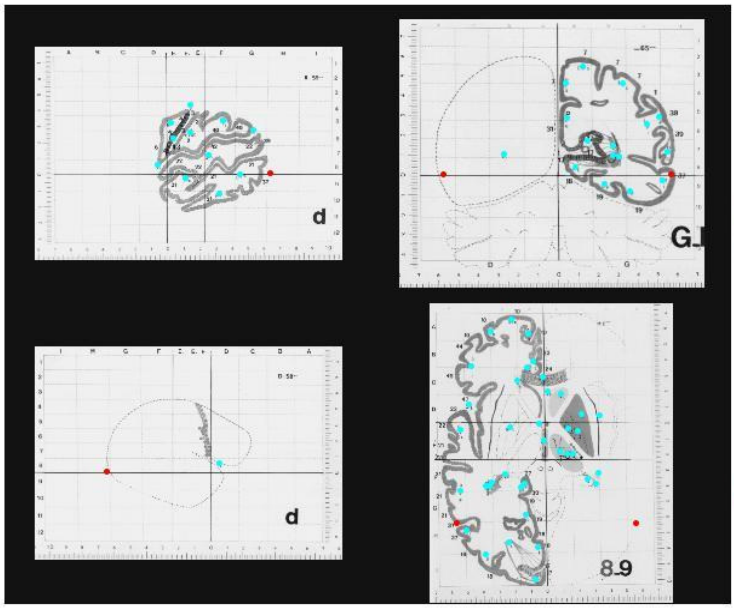
Volume (voxels) 162.0 151.0 99.0
Talairach (mm) 54.0 -65.0 20.0
Talairach (MNI) 54.55 -68.04 18.33
Talairach (grid) 3.2 5.1 2.2
Talairach (plate) c-d,G-H,6-7
Gyrus occipitalis medius (GOm)
(5.96 mm)

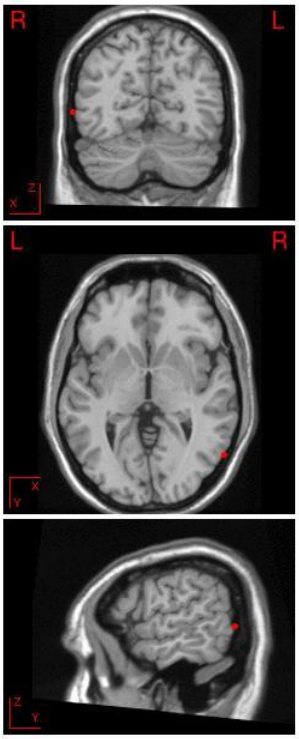
P6 :



Volume (voxels) 162.0 151.0 99.0
Talairach (mm) 54.0 -65.0 20.0
Talairach (MNI) 54.55 -68.04 18.33
Talairach (grid) 3.2 5.1 2.2
Talairach (plate) c-d,G-H,6-7
Gyrus occipitalis medius (GOm)
(5.96 mm)

P8 (T6) :

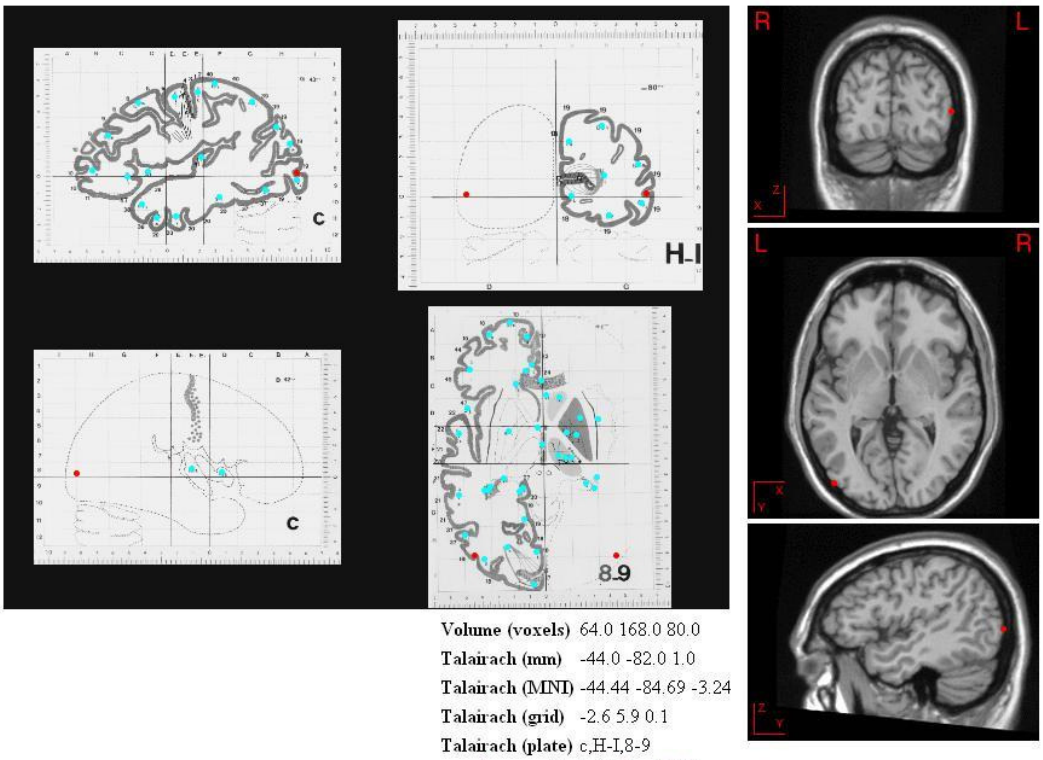




Volume (voxels) 164.0 150.0 79.0
Talairach (mm) 56.0 -64.0 0.0
Talairach (MNI) 56.57 -66.06 -3.38
Talairach (grid) 3.3 5.1 0.0
Talairach (plate) d,G-H,8-9

Gyrus temporalis inferior (GTi)
(5.30 mm)

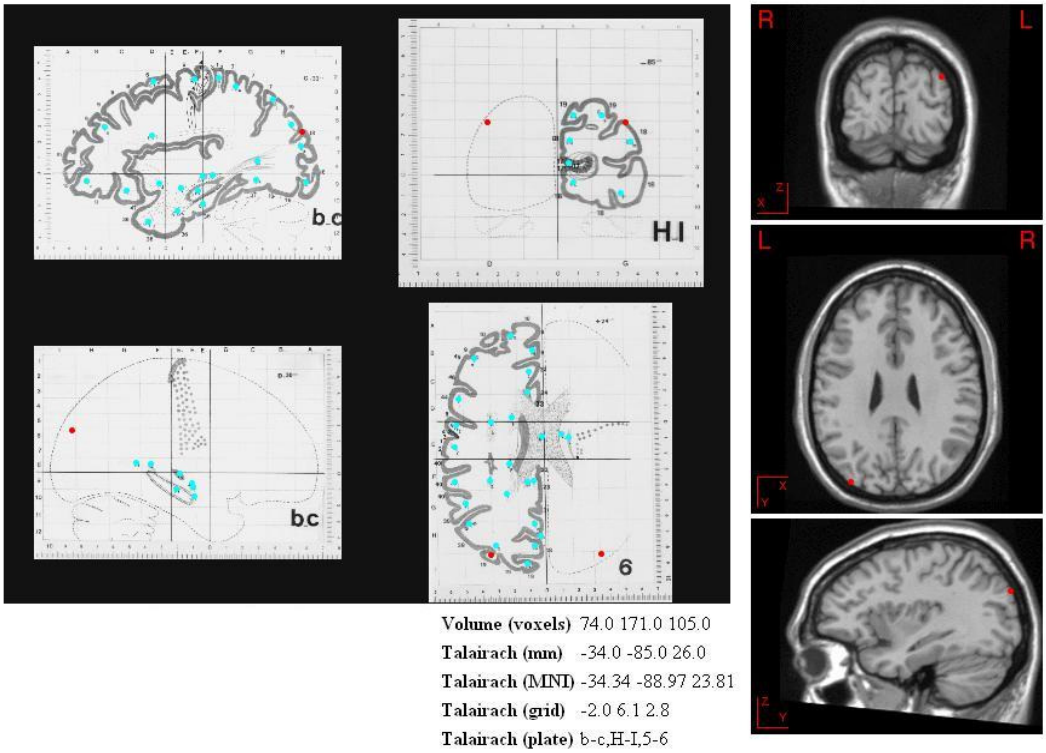
PO7 :



Volume (voxels) 64.0 168.0 80.0
Talairach (mm) -44.0 -82.0 1.0
Talairach (MNI) -44.44 -84.69 -3.24
Talairach (grid) -2.6 5.9 0.1
Talairach (plate) c,H-I,8-9

Gyrus occipitalis inferior (GOi)
(3.70 mm)

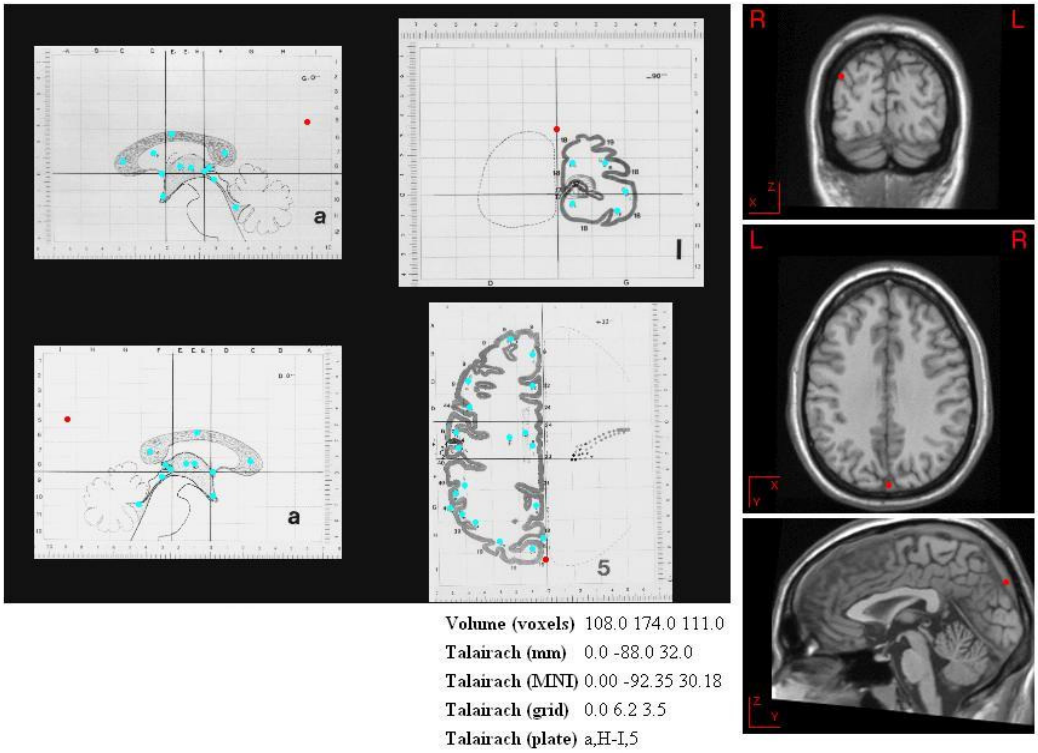
PO3 :



Volume (voxels) 74.0 171.0 105.0
Talairach (mm) -34.0 -85.0 26.0
Talairach (MNI) -34.34 -88.97 23.81
Talairach (grid) -2.0 6.1 2.8
Talairach (plate) b-c,H-I,5-6

Gyrus occipitalis superior (GOs)
(5.86 mm)

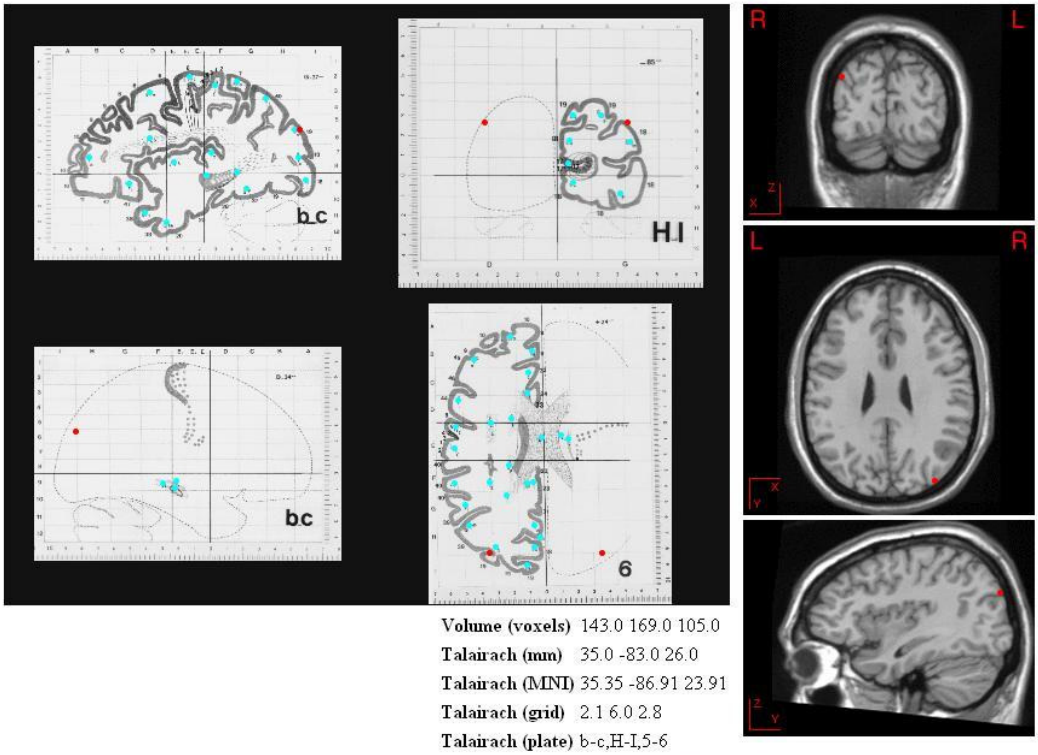
POz :



Volume (voxels) 108.0 174.0 111.0
Talairach (mm) 0.0 -88.0 32.0
Talairach (MNI) 0.00 -92.35 30.18
Talairach (grid) 0.0 6.2 3.5
Talairach (plate) a,H-I,5

Cuneus (Cu)
(8.66 mm)

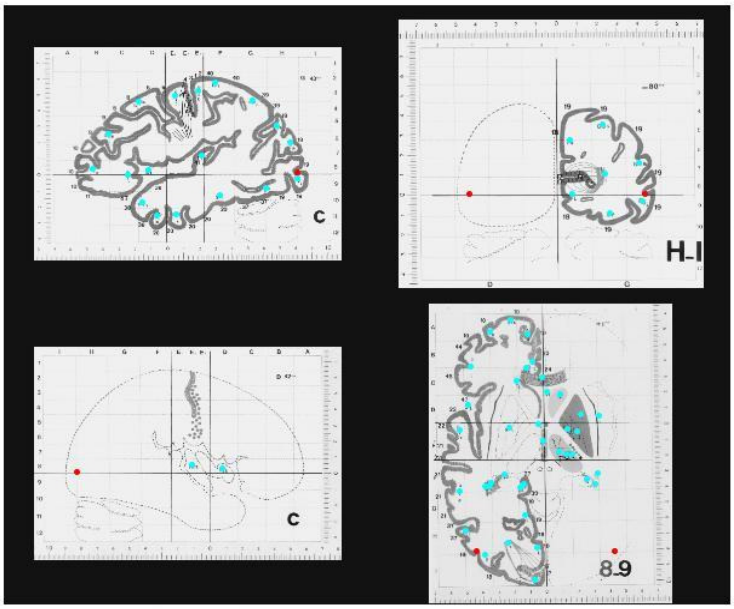
PO4 :

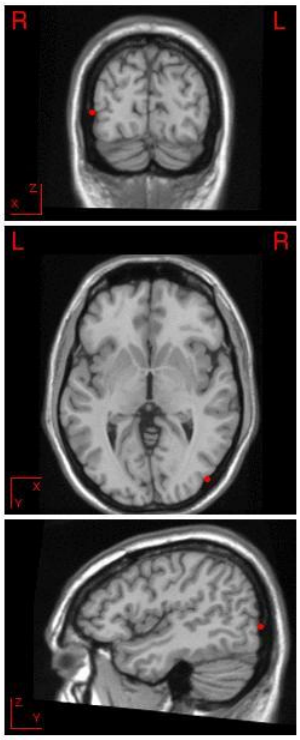


Volume (voxels) 143.0 169.0 105.0
Talairach (mm) 35.0 -83.0 26.0
Talairach (MNI) 35.35 -86.91 23.91
Talairach (grid) 2.1 6.0 2.8
Talairach (plate) b-c,H-I,5-6

Gyrus occipitalis superior (GOs)
(3.64 mm)

PO8 :

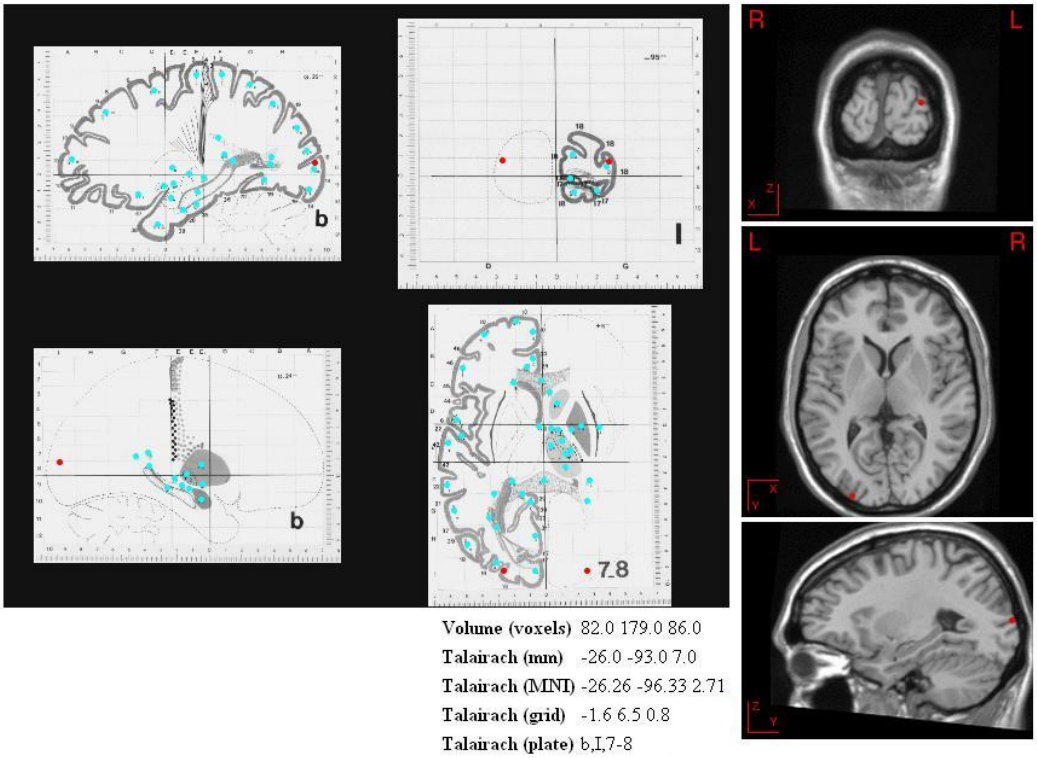




Volume (voxels) 151.0 168.0 79.0
Talairach (mm) 43.0 -82.0 0.0
Talairach (MNI) 43.43 -84.64 -4.33
Talairach (grid) 2.6 5.9 0.0
Talairach (plate) c,H-I,8-9

Gyrus occipitalis inferior (GOi)
(3.52 mm)

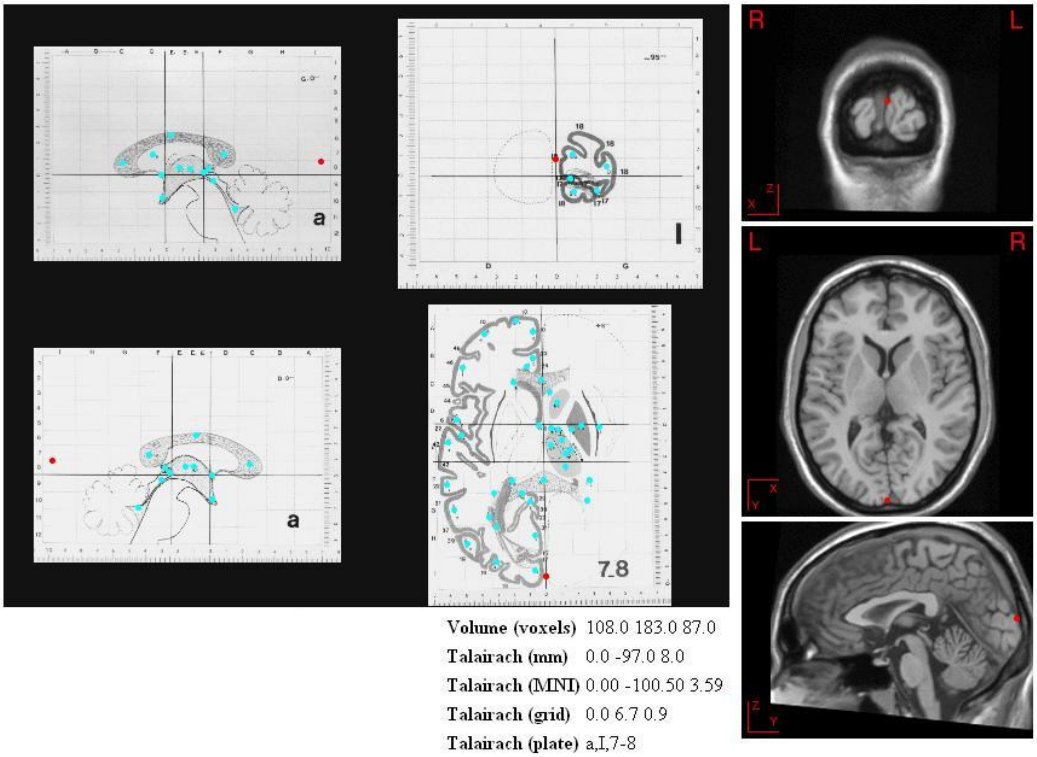
O1 :



Volume (voxels) 82.0 179.0 86.0
Talairach (mm) -26.0 -93.0 7.0
Talairach (MNI) -26.26 -96.33 2.71
Talairach (grid) -1.6 6.5 0.8
Talairach (plate) b,I,7-8

Gyrus occipitalis medius (GOm)
(3.82 mm)

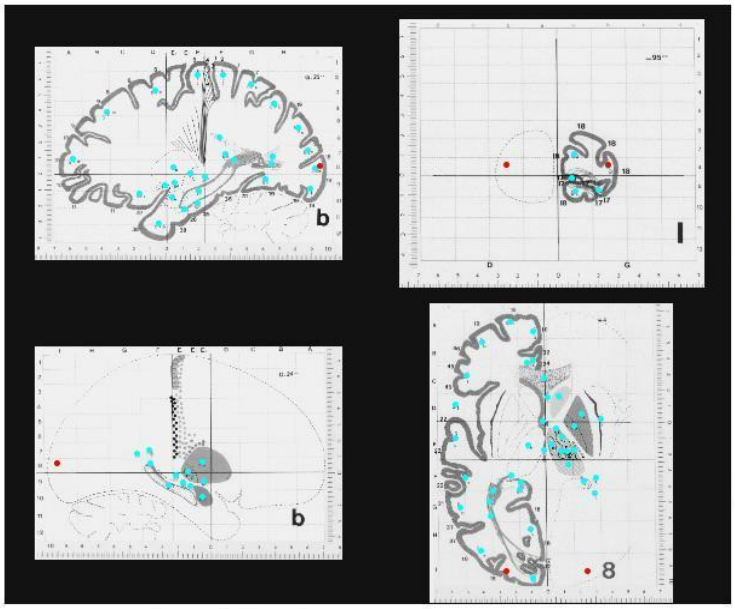
Oz :

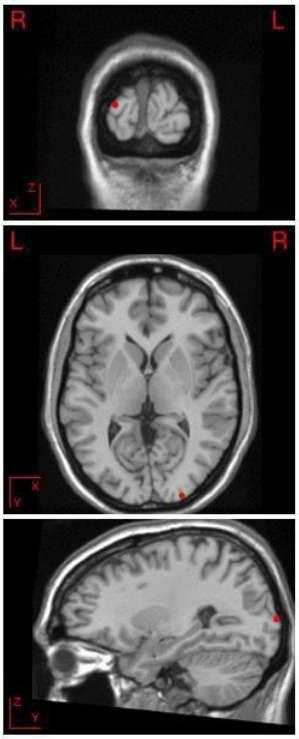


Volume (voxels) 108.0 183.0 87.0
Talairach (mm) 0.0 -97.0 8.0
Talairach (MNI) 0.00 -100.50 3.59
Talairach (grid) 0.0 6.7 0.9
Talairach (plate) a,I,7-8

Cuneus (Cu)
(8.16 mm)

O2 :





Volume (voxels) 133.0 181.0 84.0
Talairach (mm) 25.0 -95.0 5.0
Talairach (MNI) 25.25 -98.30 0.43
Talairach (grid) 1.5 6.6 0.5
Talairach (plate) b,I,8

Gyrus occipitalis medius (GOm)
(1.04 mm)

Titre : Mise au point et définition du positionnement de nouveaux capteurs EEG compatible et repérable en IRM : application à la localisation de source

Résumé :
La méthode de localisation de source qui permet d'identifier anatomiquement les générateurs de l'activité électrique cérébrale reste encore actuelle difficile à mettre en place et à utiliser en routine clinique. Une des étapes de cette méthode consiste à repérer spatialement les électrodes EEG positionnées sur le cuir chevelu. Ce travail de Doctorat a consisté à mettre au point de nouveaux capteurs EEG compatibles et repérables en IRM et à automatiser ce processus pour le rendre plus fiable et plus facile d'utilisation. Pour ce faire, nous avons développé et breveté de nouveaux capteurs de signaux électrophysiologiques et nous avons implémenté un algorithme informatique de détection et de labellisation automatique en IRM. Ces dispositifs ont été testés cliniquement chez des sujets sains et des patients épileptiques en comparaison avec la numérisation électromagnétique qui est la technique de référence. Nous avons montré dans un premier temps, l'efficacité de notre méthode du point de vue de la précision, de la reproductibilité et des performances. Nous avons montré ensuite que notre méthode n'engendrait pas d'erreurs de localisation anatomique des générateurs électroneurophysiologiques (PES, PEV, EPIC). Ces études cliniques ont été validées par des enregistrements d'IRM fonctionnelle et par une comparaison avec les données de la littérature. Enfin, nous avons développé un outil de projection de la position des capteurs de surface sur le cortex de façon à identifier les structures anatomiques et aires de Brodmann associées aux capteurs EEG du système international 10/10. Notre méthode de détection et de labellisation automatique des capteurs EEG grâce à l'IRM (ALLES) permet donc de limiter l'intervention humaine et de simplifier la méthode de localisation de source puisque seuls les examens d'EEG et d'IRM deviennent nécessaires.
Mots clés : Electroencephalographie Haute Résolution (EEG HR), Imagerie par résonance magnétique (IRM), Localisation de source, Capteur EEG-IRM, ALLES.

Title: Development and spatial positioning of new EEG sensors compatible and localizable in MRI: application to source localization

Abstract:
Spatial localization of scalp EEG electrodes is a major step in dipole source localization and it must be accurate, reproducible and practical. Several methods have been proposed in the last fifteen years. The most widely used method is currently electromagnetic digitization. In this work, we introduce a new automatic method for localizing and labeling EEG sensors using MRI (ALLES). First, we designed a new scalp EEG sensor which is MR compatible and localizable. Secondly, we validated this new technique on a head phantom and then in a clinical environment with normal volunteers and epileptic patients. To do this, we compare the reproducibility, accuracy and performances of our method with electromagnetic digitization. We also demonstrate that our method provides better reproducibility with a significant difference ($p < 0.01$). Concerning accuracy, both methods are equally accurate with no statistical differences. We have tested our method both on normal volunteers (SEP and VEP studies) and epileptic patients (Spikes studies). Source localizations were not influenced by ALLES and we observe results consistent with the literature. Finally, we develop a method which projects the surface positions of the sensors (10-10 system) onto the cortex. This tool is helpful for visual inspection of high resolution EEG traces and for electroclinical diagnostic. To conclude, automation makes our method (ALLES) very reproducible and easy to handle in a routine clinical environment. It offers the possibility of using MRI volume for both source localization and spatial localization of EEG sensors.
Keywords: High Resolution Electroencephalography (HR EEG), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Source localization, EEG-MRI Sensor, ALLES.